

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENT DE CIRUGIA**

**INFLUENCIA DE LA COMPATIBILIDAD HLA EN  
LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO Y LA  
SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO EN EL  
TRASPLANTE PULMONAR**

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina  
Iker López Sanz  
Diciembre de 2011

Directores de la Tesis: Prof. Manuel Armengol Carrasco  
Dr. Juan Solé Montserrat



A mis padres, mi hermano y Lucía.



## **AGRADECIMIENTOS**

- Al Prof. Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona y Director de la Tesis, por su análisis y supervisión del presente trabajo.
- Al Dr. Juan Solé Montserrat, Jefe de sección del servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron y Director de la Tesis, por sus consejos en la realización de este trabajo y por guiar continuamente mi aprendizaje de la cirugía torácica.
- A la Dra. Mercedes Canela Cardona, Jefa de Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron, por darme la oportunidad de formar parte de este servicio y por colaborar activamente en mi formación.
- Al Dr. José Antonio Maestre Alcácer, anterior Jefe de Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron por su apoyo durante toda mi residencia.
- A todos los cirujanos torácicos que han formado parte del Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron durante mi estancia: José Barberá, Joan Teixidor, María Deu, Juan Antonio Torrecilla, Javier Pérez, Laura Romero, Alberto Jauregui, Amaia Ojanguren, Joel Rosado, Ricardo Zapata, Irene Bello, Manuel Wong, por compartir el trabajo diario y contribuir a los resultados presentados en este trabajo.
- A María Rosa Royo por su compañerismo y amabilidad desde el primer momento.
- A Santiago Pérez Hoyos, bioestadístico de la Unidad de Soporte Metodológico a la Investigación Biomédica (USMIB), por su colaboración fundamental en la elaboración del análisis estadístico.
- A todos los integrantes del equipo de Neumología del Programa de Trasplante Pulmonar del Hospital Vall d'Hebron: Ferran Morell, Antonio Román, Carlos Bravo, Víctor Monforte, Manuel López-Messeguer, Cristina

Berastegui, Alejandra Méndez y Sonia López, por su profesionalidad en el manejo de los pacientes y por la ayuda prestada para la recogida de los datos para la realización de este trabajo.

- A Jaume Martorell y Eduard Palou, responsables de los Departamentos de Histocompatibilidad en los Servicios de Inmunología del Hospital Clinic y del Hospital Vall d'Hebron respectivamente, y al resto de integrantes de dichos departamentos, por su inestimable ayuda en la recolección de los tipajes HLA de los donantes y receptores incluidos en el presente estudio.
- A todos los integrantes de la Organización Catalana y Nacional de Trasplantes, y de los Servicios del Hospital Vall d'Hebron de Coordinación de Trasplantes, Cuidados Intensivos, Anestesiología, Cirugía Cardíaca, Enfermedades Infecciosas, Rehabilitación, Anatomía Patológica, Radiología y a todo el equipo de Enfermería, por su imprescindible colaboración al éxito del Programa de Trasplante Pulmonar.
- A todos mis amigos por su apoyo y por su interés en mi trabajo.
- A mis padres y a mi hermano por haber sido siempre el motor de mi vida y la razón de mis logros profesionales.
- A Lucía, por su enorme paciencia y generosa colaboración durante la realización de este trabajo, y por animarme siempre en los momentos difíciles.

## ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALG	Globulina antilinfocítica
AMP	Adenosin monofosfato
APC	Célula presentadora de antígenos
ATG	Globulina antitimocítica
AZA	Azatioprina
BAL	Lavado broncoloalveolar
BAS	Aspirado broncoloalveolar
BL	Bronquiolitis linfocítica
BO	Bronquiolitis obliterante
BOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante
BTB	Biopsia transbronquial
CEC	Circulación extracorpórea
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
DCI	Disfunción crónica del injerto
DLCO	Capacidad de transferencia del monóxido de carbono
DPI	Disfunción primaria del injerto
eCO	Monóxido de carbono exhalado
EMT	Transición mesenquimal del epitelio
eNO	Óxido nítrico exhalado
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
fBOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante tipo fibrosante
FEF <sub>25-75</sub>	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de la capacidad vital forzada
FEV <sub>1</sub>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FiO <sub>2</sub>	Flujo inspiratorio de oxígeno
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática

FQ	Fibrosis quística
FVC	Capacidad vital forzada
GC	Grupo compatible
GI	Grupo incompatible
GMP	Guanosin monofosfato
HLA	Antígeno leucocitario humano
HR	<i>Hazard ratio</i> , razón de tasas de riesgo
HTP	Hipertensión pulmonar
HTPI	Hipertensión pulmonar idiopática
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
IL	Interleuquina
ILT	Irradiación linfática total
IMC	Índice de masa corporal
ISHLT	<i>The International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
IV	Intravenoso
LAM	Linfangioleiomiomatosis
LAS	<i>Lung allocation score</i>
MMF	Micofenolato mofetil
mmHg	Milímetros de mercurio
MMP	Metaloproteinasa de la matriz
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i> , diana de la rapamicina de los mamíferos
nBOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante neutrofilico
NINE	Neumonía intersticial no específica
NIU	Neumonía intersticial usual
NRAD	<i>Neutrophilic reversible allograft dysfunction</i> , disfunción del injerto neutrofílica reversible
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OBOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante obstructivo
OCATT	Organización Catalana de Trasplantes
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PaCO <sub>2</sub>	Presión parcial arterial de dióxido de carbono

PaO <sub>2</sub>	Presión parcial arterial de oxígeno
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCR-SSOP	Reacción en cadena de la polimerasa con sondas de oligonucleótidos de secuencia específica
PCR-SSP	Reacción en cadena de la polimerasa con <i>primers</i> de secuencia específica
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PRA	<i>Panel reactive antibody</i> , panel de reactividad de anticuerpos
RAS	<i>Restrictive allograft syndrome</i> , síndrome del injerto restrictivo
RBOS	Síndrome de bronquiolitis obliterante restrictivo
RGE	Reflujo gastroesofágico
RR	Riesgo relativo
s	Desviación típica
SBT	Tipificación basada en la secuencia
SPV	Supervivencia
TC	Tomografía computerizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TCP	Trasplante cardiopulmonar
TCR	Receptor de la célula T
TLC	<i>Total lung capacity</i> , capacidad pulmonar total
TNF	Factor de necrosis tumoral
TP	Trasplante pulmonar
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UNOS	<i>United Network for Organ Sharing</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> , factor de crecimiento del endotelio vascular
VM	Ventilación mecánica
VO	Vía oral
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VRS	Virus respiratorio sincitial



# INDICE

	Página
1. Introducción	
1.1. Definición y conceptos.....	1
1.2. Tipos de trasplantes pulmonares.....	1
1.3. Historia del trasplante pulmonar.....	2
1.4. Trasplante pulmonar en España.....	4
1.5. Indicaciones del trasplante pulmonar.....	5
1.5.1. Enfermedades pulmonares obstructivas.....	5
1.5.2. Fibrosis quística y otras causas de bronquiectasias.....	6
1.5.3. Enfermedad pulmonar intersticial difusa.....	7
1.5.4. Enfermedades vasculares pulmonares.....	7
1.6. Selección del receptor.....	8
1.6.1. Contraindicaciones absolutas.....	9
1.6.2. Contraindicaciones relativas.....	9
1.7. Selección del donante.....	10
1.8. Resultados del trasplante pulmonar.....	11
1.9. Inmunobiología del rechazo en el trasplante.....	12
1.9.1. Mecanismos del rechazo.....	13
1.9.1.1. Fase de reconocimiento.....	13
1.9.1.2. Fase efectora .....	13
1.9.2. Rechazo hiperagudo.....	14
1.9.3. Rechazo agudo.....	16
1.9.3.1. Rechazo agudo celular.....	16
1.9.3.2. Rechazo agudo humoral.....	18
1.10. Tratamiento inmunosupresor.....	19
1.10.1. Corticoesteroides.....	20
1.10.2. Inmunomoduladores.....	21
1.10.2.1. Anticuerpos policlonales.....	21
1.10.2.2. Anticuerpos monoclonales.....	22
1.10.3. Antagonistas de la calcineurina .....	23
1.10.3.1. Ciclosporina.....	23
1.10.3.2. Tacrolimus.....	24
1.10.4. Antimitóticos.....	25
1.10.4.1. Azatioprina.....	25
1.10.4.2. Micofenolato mofetil y sódico.....	25
1.10.5. Inhibidores de la mTOR.....	26

1.10.5.1. Sirolimus.....	26
1.10.5.2. Everolimus.....	27
1.11. Sistema HLA.....	27
1.11.1. Complejo mayor de histocompatibilidad.....	27
1.11.2. Estructura génica del HLA.....	28
1.11.3. Expresión del HLA.....	29
1.11.4. HLA de clase I.....	30
1.11.5. HLA de clase II.....	30
1.11.6. Función de las moléculas HLA en el sistema inmunológico.....	31
1.11.7. Tipificación HLA.....	33
1.12. Disfunción crónica del injerto.....	36
1.12.1. Introducción.....	36
1.12.2. Bronquiolitis obliterante.....	37
1.12.3. Incidencia y prevalencia.....	38
1.12.4. Histología.....	40
1.12.5. Clasificación.....	42
1.12.6. Patogénesis.....	46
1.12.7. Factores de riesgo.....	48
1.12.7.1. Factores inmunodependientes.....	48
1.12.7.2. Factores inmunoindependientes.....	51
1.12.8. Presentación clínica y evolución.....	55
1.12.9. Diagnóstico.....	56
1.12.10. Tratamiento.....	59
<b>2. Justificación.....</b>	<b>63</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>65</b>
<b>4. Métodos</b>	
4.1. Diseño del estudio.....	67
4.2. Pacientes.....	67
4.2.1. Criterios de inclusión.....	67
4.2.2. Criterios de exclusión.....	68
4.3. Extracción y preservación pulmonar.....	69
4.4. Técnica quirúrgica del trasplante.....	70
4.5. Cuidados postoperatorios.....	71
4.6. Protocolo de inmunosupresión.....	71
4.7. Profilaxis antiinfecciosa.....	72
4.8. Protocolo de seguimiento.....	74
4.9. Estudio de la compatibilidad HLA.....	76

4.10. Diagnóstico de la disfunción crónica del injerto.....	77
4.11. Variables del estudio.....	78
4.12. Análisis estadístico.....	82
<b>5. Resultados</b>	
5.1. Análisis descriptivo de la serie global.....	85
5.2. Análisis descriptivo de la compatibilidad HLA.....	88
5.3. Análisis descriptivo de la disfunción crónica del injerto.....	89
5.4. Influencia de la compatibilidad HLA sobre la disfunción crónica del injerto.....	93
5.4.1. Análisis descriptivo.....	93
5.4.2. Análisis univariante.....	99
5.4.3. Análisis multivariante.....	110
5.5. Influencia de la disfunción crónica del injerto sobre la supervivencia a largo plazo.....	111
5.6. Influencia de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia a largo plazo.....	113
<b>6. Discusión</b>	
6.1. Condiciones de compatibilidad HLA en el trasplante pulmonar	123
6.2. Impacto de la disfunción crónica del injerto en el trasplante pulmonar.....	124
6.3. Influencia de la compatibilidad HLA y otros factores sobre la disfunción crónica del injerto.....	128
6.4. Influencia de la compatibilidad HLA y otros factores sobre la supervivencia a largo plazo.....	141
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>151</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>153</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

Se define como trasplante el proceso en el que se extrae un injerto (células, tejidos u órganos) de un individuo (donante) y se implanta en otro paciente (receptor).

Se denomina trasplante ortotópico cuando el injerto se coloca en su localización anatómica habitual (corazón o pulmón) y heterotópico cuando se implanta en una zona diferente del organismo (riñón).

La relación genética entre el injerto y el receptor establece diferentes tipos de trasplantes.

- Singénica: cuando la relación se establece entre individuos de una cepa idéntica o gemelos homocigotos.
- Alogénica: entre individuos de la misma especie pero genéticamente diferentes.
- Xenotrasplante: cuando se realiza entre seres de diferentes especies.
- Autotrasplante: cuando un injerto se trasplanta de un lugar a otro del organismo, en un mismo individuo.

En la actualidad, el trasplante pulmonar (TP) que se realiza de forma habitual es alogénico y ortotópico.

## 1.2. TIPOS DE TRASPLANTES PULMONARES

Los tipos de trasplantes pulmonares que se realizan en la actualidad son:

- Unilateral. Se trasplanta un pulmón, derecho o izquierdo. Se realiza la anastomosis bronquial y las anastomosis vasculares de la arteria

pulmonar y del parche de aurícula izquierda conteniendo las dos venas del pulmón correspondiente.

- Bilateral. Se trasplantan los dos pulmones.
  - Trasplante bilateral en bloque. Se implantan ambos pulmones en bloque realizando una única anastomosis traqueal, la anastomosis de la arteria pulmonar principal y de un parche de aurícula izquierda conteniendo las cuatro venas.
  - Trasplante bilateral secuencial. Se implanta primero un pulmón y posteriormente el contralateral realizando la anastomosis bronquial, arterial y del parche auricular conteniendo dos venas, independientemente en cada pulmón.
- Cardiopulmonar. Se reemplaza en bloque el corazón y ambos pulmones realizando una anastomosis traqueal y las anastomosis propias del trasplante cardíaco aislado (aurícula derecha, aurícula izquierda, aorta y arteria pulmonar).
- Lobar. Se trasplanta un lóbulo para realizar un trasplante unilateral o dos lóbulos para un bilateral.

### 1.3. HISTORIA DEL TRASPLANTE PULMONAR

El TP experimental se inició en la Unión Soviética en 1946, cuando Demikhov realizó el primer trasplante cardiopulmonar (TCP) en un perro. Un año más tarde efectuaría un trasplante unipulmonar, ambos sin éxito.<sup>1</sup> A principios de 1950, Metras (Francia) fue el primero en realizar un TP en el perro con éxito y publicó su serie de 20 trasplantes con una supervivencia media de 3 semanas.<sup>2</sup> Este autor introdujo la técnica para la realización de una anastomosis auricular única que actualmente se utiliza. Neptuno denominó a esta técnica "*atrial cuff*".<sup>3</sup>

En 1963 el grupo de Hardy publicó el primer TP realizado en humanos.<sup>4</sup> Se practicó un TP izquierdo y el paciente falleció a los 18 días, por una

---

insuficiencia renal aguda. El donante había fallecido por un edema agudo de pulmón por fallo cardíaco y el receptor presentaba un carcinoma en bronquio principal izquierdo. En 1971 el grupo de Derom del Hospital Universitario de Gante, consiguió la mayor supervivencia hasta ese momento en un TP con 10 meses, pero falleció por rechazo crónico, sepsis y estenosis bronquial.<sup>5</sup>

Entre los años 1963 y 1977 se realizaron 38 TP, con una supervivencia inferior al año, y solo 9 pacientes sobrevivieron más de 15 días. La inmunosupresión se realizó con corticoides y azatioprina, y la mayor parte de ellos morían por infección o dehiscencia de la sutura bronquial.

El descubrimiento que revolucionó el mundo de los trasplantes fue el de la ciclosporina. En 1970, un grupo de investigadores de Basilea dirigidos por el Profesor Borel, reciben una muestra de un hongo que crece en el suelo Noruego.<sup>6</sup> Este hongo producía un antibiótico con la capacidad de inhibir selectivamente los linfocitos T. La ciclosporina cambió los regímenes de inmunosupresión y permitió obtener supervivencias a largo plazo en el trasplante de órganos.

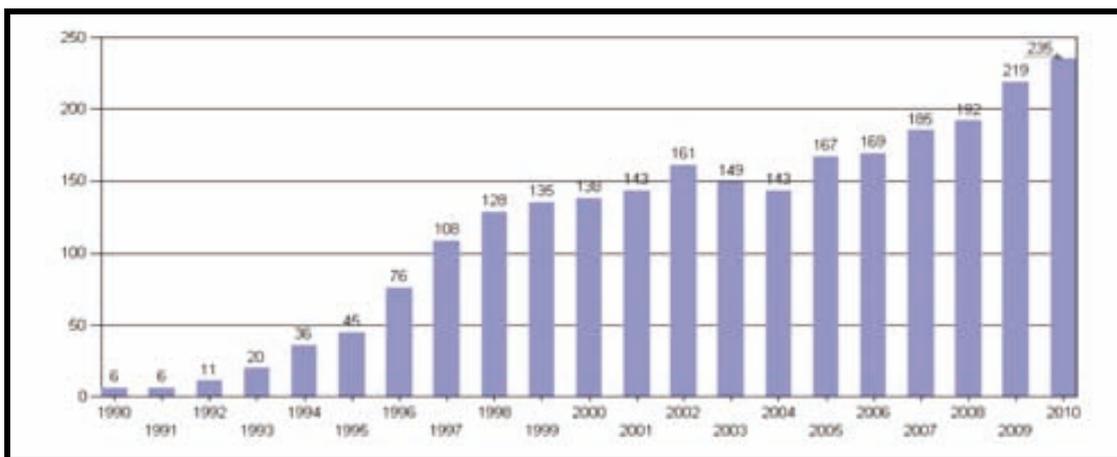
Tras varios intentos fallidos, el Grupo de Toronto con Cooper a la cabeza, inició un programa de trasplante unipulmonar en pacientes afectados de fibrosis pulmonar que no presentaran una situación crítica. En 1983 consiguieron realizar el primer TP con supervivencia a largo plazo. Era un paciente de 58 años afecto de una fibrosis pulmonar que fue dado de alta a las seis semanas y falleció a los seis años y medio por una insuficiencia renal. Posteriormente, en el año 1987 publicaron sus resultados con 5 trasplantes unipulmonares y 4 de ellos con supervivencias a largo plazo.<sup>7</sup>

El siguiente paso fue el trasplante bipulmonar para patología séptica en la que estaba contraindicado el trasplante unipulmonar. Comenzaron Dark en Europa (1986)<sup>8</sup> y Patterson en EEUU (1988)<sup>9</sup> realizando el trasplante bipulmonar en bloque mediante anastomosis traqueal. La dehiscencia de la sutura traqueal era el mayor problema de este tipo de trasplante y la causa de sus malos resultados. Por último, Noirclerc y su grupo propugnaron la anastomosis bronquial bilateral en 1990. En 1991 Pasque y su grupo de St.

Louis publicaron 28 casos de TP bilateral secuencial en pacientes con fibrosis quística y enfisema pulmonar con una mortalidad postoperatoria del 11%.<sup>10</sup> Actualmente, esta es la técnica utilizada universalmente para el trasplante bipulmonar.

#### 1.4. TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA

En España el programa de TP se inició en la década de los 90. El primer TP con éxito se practicó en 1990 en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona y posteriormente iniciaron su actividad los restantes grupos de TP españoles. El Hospital Gregorio Marañón (Madrid) en 1990, el Hospital Puerta de Hierro (Madrid) en 1991, el Hospital de La Fe (Valencia) en 1992, el Hospital Reina Sofía (Córdoba) en 1993, el Hospital Marqués de Valdecilla (Santander) en 1997, el Hospital Juan Canalejo (La Coruña) en 1999, y por último se incorporó el Hospital 12 de Octubre (Madrid) en el año 2008. El Hospital Gregorio Marañón cerró el programa en sus inicios, por lo que actualmente existen 7 centros en España que realizan el TP y que cubren una población aproximada de unos 6,8 millones de habitantes cada centro. El número de trasplantes de pulmón que se realizan en España se ha ido incrementando, hasta alcanzar la cifra de 235 en el año 2010 (Figura 1).



**Figura 1.** Número de trasplantes pulmonares por año en España. Datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

---

## 1.5. INDICACIONES DEL TRASPLANTE PULMONAR

El TP es una opción terapéutica indicada en enfermedades pulmonares en estadio terminal cuando fracasan otras alternativas de tratamiento. Se acepta que el momento para plantear el trasplante es cuando la expectativa de vida se sitúa por debajo de los dos años. La esperanza de vida que le podemos ofrecer al paciente con el TP debe estar por encima de aquella que alcanzaría sin él.

Las indicaciones del TP se pueden agrupar en los siguientes apartados.<sup>11</sup>

### 1.5.1. ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS

En este grupo, se encuentran los pacientes afectados de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en sus variantes (bronquitis crónica o enfisema), el déficit de alfa-1-antitripsina y la bronquiolitis obliterante de diferentes orígenes.

Criterios para la remisión a un programa de trasplante.

- Índice de BODE mayor de 5.

Criterios para la inclusión en la lista de espera de trasplante.

- Índice de BODE entre 7 y 10 o alguno de los siguientes:
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) menor de 20% e índice de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) menor de 20% o distribución del enfisema homogéneo.
- Exacerbaciones frecuentes con hipercapnia aguda, presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) mayor de 50 milímetros de mercurio (mmHg).
- Hipertensión pulmonar o *cor pulmonale* crónico, a pesar del tratamiento con oxigenoterapia.

El índice de BODE fue descrito en un estudio publicado en el New England Journal of Medicine, en el que se demostró su capacidad de predecir la mortalidad en los pacientes con EPOC.<sup>12</sup> Este índice se basa en el índice de

masa corporal (IMC), el grado de obstrucción de la vía aérea (FEV<sub>1</sub>), el grado de disnea (medido con la escala de disnea modificada del Consejo Médico de Investigación, MMRC, *modified Medical Research Council*) y la reserva funcional cardiopulmonar (medida con la prueba de caminar durante 6 minutos).

### 1.5.2. FIBROSIS QUÍSTICA Y OTRAS CAUSAS DE BRONQUIECTASIAS

En este grupo se encuentran la fibrosis quística (FQ) y las bronquiectasias de otro origen como las deficiencias estructurales o funcionales de la motilidad ciliar, el síndrome de Kartagener o las inmunodeficiencias. Estas patologías tienen en común que suelen presentar colonización de la vía aérea por gérmenes multirresistentes como la *Pseudomona aeruginosa* o la *Burkholderia cepacea*. Actualmente la colonización por estos gérmenes no es una contraindicación absoluta pero aumenta la morbimortalidad postoperatoria del trasplante.<sup>13</sup> En estas enfermedades el tipo de trasplante debe ser bilateral, para evitar el paso de gérmenes del pulmón nativo colonizado al pulmón recién implantado.

Criterios para la remisión a un programa de trasplante.

- FEV<sub>1</sub> menor de 30% o caída rápida del FEV<sub>1</sub>.
- Exacerbación de la enfermedad con ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- Exacerbaciones frecuentes con necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso.
- Neumotórax recurrente o refractario al tratamiento.
- Hemoptisis recurrente no controlada con la embolización.

Criterios para la inclusión en la lista de espera de trasplante.

- Insuficiencia respiratoria dependiente de oxígeno.

- Hipercapnia.
- Hipertensión pulmonar.

### 1.5.3. ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

Las enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se compone de un grupo heterogéneo de patologías que pueden evolucionar hacia la fibrosis pulmonar causando fallo respiratorio. Dentro de este grupo la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Esta enfermedad es de etiología desconocida y su edad de aparición oscila entre los 40 y 70 años.

Criterios para la remisión a un programa de trasplante.

- Evidencia radiológica o histológica de una neumonitis intersticial usual (NIU).
- Evidencia histológica de una neumonitis intersticial no específica (NINE).

Criterios para la inclusión en la lista de espera de trasplante.

- DLCO menor de 39%.
- Caída de la capacidad vital forzada (FVC) del 10% en los últimos 6 meses.
- Desaturación por debajo del 88% en el test de caminar 6 minutos.
- Imagen en panal de abejas en la tomografía computerizada (TC).

### 1.5.4. ENFERMEDADES VASCULARES PULMONARES

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como la existencia de una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, medida por cateterismo cardíaco derecho. En función de la presión pulmonar capilar enclavada se diferencian dos grupos. La HTP precapilar, cuando la presión

enclavada es menor o igual a 15 mmHg, y la HTP postcapilar, cuando esta presión es superior a 15 mmHg. En el primer grupo se encuentran la HTP idiopática, la HTP debida a enfermedades pulmonares y la HTP por tromboembolismo crónico. Al segundo grupo pertenece la HTP causada por una insuficiencia cardíaca izquierda.<sup>14</sup>

En los últimos años, con la optimización del tratamiento médico de la HTP con derivados de la prostaciclina, antagonistas del calcio, liberadores del óxido nítrico y antagonistas de la endotelina, están disminuyendo el número de trasplantes pulmonares por HTP.<sup>15</sup>

Criterios para la remisión a un programa de trasplante.

- Clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) III o IV.
- Enfermedad rápidamente progresiva.

Criterios para la inclusión en la lista de espera de trasplante.

- Persistencia de una clase funcional de la NYHA III-IV a pesar un tratamiento médico máximo.
- Menos de 350 metros en el test de caminar 6 minutos o descenso en esta prueba.
- Fallo del tratamiento con el Epoprostenol endovenoso.
- Gasto cardíaco menor de 2 litros/min/m<sup>2</sup>.
- Presión de la aurícula derecha mayor de 15 mmHg.

## **1.6. SELECCIÓN DEL RECEPTOR**

La selección del receptor depende en gran medida de la experiencia clínica del personal médico integrante del equipo de TP y de los resultados globales obtenidos en el centro. Las contraindicaciones relativas y absolutas han ido

---

variando a lo largo de los años, y han sido objeto de diferentes consensos de las sociedades científicas implicadas en este ámbito.<sup>11, 16</sup>

#### 1.6.1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Enfermedad maligna en los últimos 2 años (excepto tumores cutáneos, escamoso y basocelular). En general, se considera prudente un tiempo libre de enfermedad de 5 años. El papel del TP en el carcinoma bronquioloalveolar es controvertido.
- Insuficiencia de otro órgano no tratable (corazón, hígado, riñón). En caso de enfermedad coronaria imposible de tratar mediante angioplastia o cirugía se puede considerar el trasplante cardiopulmonar.
- Infección crónica extrapulmonar no curable (hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana).
- Deformidad severa de la caja torácica o de la columna vertebral.
- Imposibilidad para cumplir el tratamiento o el seguimiento postoperatorio.
- Enfermedad psiquiátrica o psicológica intratable que impida el adecuado cumplimiento de la medicación.
- Ausencia de un soporte social consistente.
- Adicción a sustancias tóxicas (alcohol, tabaco u otras drogas) activa o en los últimos 6 meses.

#### 1.6.2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Edad mayor de 65 años. A pesar de que los pacientes mayores tienen una peor supervivencia,<sup>15</sup> la edad por sí sola no debería ser una contraindicación absoluta.

- Situación clínica inestable (ventilación mecánica invasiva, membrana de oxigenación extracorpórea).
- Estado funcional limitado con dificultades para realizar la rehabilitación.
- Colonización por bacterias, micobacterias y hongos multirresistentes.
- IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.
- Otros problemas médicos que no hayan desembocado en fallo orgánico como diabetes mellitus, hipertensión arterial, úlcera péptica o reflujo gastroesofágico (RGE).

## 1.7. SELECCIÓN DEL DONANTE

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y las organizaciones autonómicas de trasplante (La Organización Catalana de Trasplante, la OCATT, en el caso de Cataluña) centralizan y coordinan todo el proceso de la donación y el trasplante de órganos en España. Los equipos de trasplante son los encargados de valorar las características de los donantes y decidir su validez en función de unos criterios. Existen unos criterios clásicos para considerar un donante como ideal que se han ido revisando y superando sucesivamente.<sup>17</sup>

Los criterios clásicos del donante ideal son:

- Edad menor de 55 años.
- Compatibilidad de grupo sanguíneo ABO.
- Radiografía de tórax normal.
- Presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) mayor de 300 mmHg con una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) de 1 y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O.
- Exposición de tabaco menor de 20 paquetes/año.

- Ausencia de traumatismo torácico.
- No evidencia de aspiración.
- No cirugía previa cardiopulmonar.
- Ausencia de gérmenes en el cultivo de las secreciones respiratorias.
- Ausencia de secreciones purulentas en la fibrobroncoscopia.

Estos criterios se basan en general en impresiones clínicas, más que en sólidas evidencias científicas. Por lo tanto, la aceptación del donante se debe realizar analizando cada caso de forma individual y sin aplicar estos criterios con rigidez, para evitar la pérdida de pulmones válidos para el trasplante. Actualmente, pueden intercambiarse los criterios clásicos por las siguientes consideraciones:<sup>18</sup>

- Edad menor de 65 años.
- Análisis de la PaO<sub>2</sub> en las venas pulmonares en caso de obtener valores gasométricos arteriales alterados.
- El tabaco no es un criterio de exclusión.
- La radiografía de tórax se utilizará para descartar grandes alteraciones o corregir defectos en el manejo del donante.
- El cultivo del aspirado traqueal no es determinante.
- Las secreciones purulentas abundantes pueden ser un criterio de exclusión.

## **1.8. RESULTADOS DEL TRASPLANTE PULMONAR**

El resultado global del TP actualmente, de acuerdo a los datos del registro internacional de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), se sitúa en una supervivencia media de 5,3 años.<sup>15</sup> La supervivencia global no ajustada es del 88% a los 3 meses, 79% al año, 63% a los 3 años,

52% a los 5 años y 29% a los 10 años. Atendiendo al tipo de trasplante, sin tener en cuenta otros factores, el trasplante bilateral alcanza resultados a largo plazo superiores al unilateral, con supervivencias medias de 6,6 y 4,6 años respectivamente.

A lo largo de la historia del TP, los resultados han mejorado, tanto a corto como a largo plazo. La supervivencia media global ha aumentado de 4 a 5,7 años, entre la era 1988-1994 y 2000-2008, y la supervivencia condicionada a superar el primer año ha pasado de 7 a 7,9 años.

En cuanto a la supervivencia en función de la indicación, los pacientes con FQ obtienen el mejor resultado global (supervivencia media de 7,1 años) y los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) el peor (4,9 años). No obstante, cuando analizamos los resultados condicionados a sobrevivir el primer año, el resultado de la HTPI se equipara a la FQ (9,3 años de supervivencia media) y los peores resultados corresponden a la EPOC y a la FPI (6,6 y 6,7 años de supervivencia media), relacionado con la mayor edad de los pacientes en el momento del trasplante.

## **1.9. INMUNOBIOLOGÍA DEL RECHAZO EN EL TRASPLANTE**

El sistema inmune se ha desarrollado como una forma de discriminación entre lo propio y lo ajeno. Una vez que el organismo se enfrenta a un material extraño, procede a su reconocimiento y destrucción. Este material extraño puede ser un microorganismo o sus productos, sustancias presentes en el ambiente, células tumorales o bien órganos o tejidos implantados procedentes de otro individuo. Por lo tanto, el rechazo consiste en una reacción fisiológica del sistema inmunitario contra la presencia de tejidos u órganos extraños con capacidad para producir disfunción o pérdida del injerto.

Los primeros estudios que se realizaron sobre el rechazo en el trasplante fueron llevados a cabo por Peter Brian Medawar, quien estudió los fenómenos inmunológicos desencadenados por injertos cutáneos autólogos o heterólogos.<sup>19, 20</sup> Se pusieron de manifiesto las tres características básicas de

la respuesta inmunitaria: reconocimiento de lo ajeno, capacidad de memoria y especificidad.

### 1.9.1. MECANISMOS DEL RECHAZO

Los sucesos inmunológicos que suceden después del trasplante de un órgano se pueden dividir arbitrariamente en dos fases. Una fase de reconocimiento, en la que se identifican los antígenos del donante como extraños, y una fase efectora que abarca los mecanismos que dan lugar a la destrucción del injerto.<sup>21, 22</sup>

#### 1.9.1.1. Fase de reconocimiento

Los linfocitos T-CD4 reconocen los antígenos procesados por las células presentadoras de antígenos (macrófagos, monocitos, linfocitos B y células dendríticas) y unidos a las moléculas HLA de clase II. Los linfocitos T-CD8 reconocen los antígenos presentes en cualquier tipo de célula y unidos a las moléculas HLA de clase I. La unión de los linfocitos T-CD4 al antígeno y la molécula HLA de clase I produce una señal activadora y el linfocito T-CD4 activado produce citoquinas, entre las que destaca la interleuquina 2 (IL-2) que da lugar a la proliferación y expansión de los linfocitos T-CD4. Así mismo, los linfocitos T-CD8 también se activarán y expresarán receptores para la IL-2, gracias a la cual se diferencian y expanden, dando lugar a los linfocitos T citotóxicos que infiltran el injerto. Además, los linfocitos T-CD4, también llamados linfocitos T colaboradores (*Helper*), organizan toda la respuesta inmunológica. Estimulan los macrófagos y los linfocitos B, principalmente a través de la IL-4, los cuales llevarán a cabo la secreción de anticuerpos específicos contra las moléculas extrañas.

#### 1.9.1.2. Fase efectora

En los injertos vascularizados, como es el caso del pulmón, la sensibilización ocurre en el propio injerto y en los tejidos linfoides lejanos, como el bazo. Los linfocitos activados abandonan el tejido linfoide para pasar a la circulación

general, migrar hacia el injerto e iniciar el rechazo. Sin embargo, la mayoría de las células que se hallan en el injerto rechazado son linfocitos inespecíficos, neutrófilos, macrófagos y monocitos.

Los linfocitos T-CD4 desarrollan su acción produciendo IL-2 necesaria para la formación de linfocitos T-CD8 citotóxicos, segregando linfoquinas que producen daño tisular (aumentando la permeabilidad vascular) y atrayendo el resto de células que intervienen en la fase efectora. Los linfocitos T-CD8 citotóxicos por su parte producen acción lesiva celular directa. Los linfocitos B se encargan de la producción de anticuerpos que irán dirigidos contra las moléculas extrañas (moléculas HLA y de otro tipo), y que a través de la activación del complemento por la vía clásica producen ruptura de la membrana celular.

#### 1.9.2. RECHAZO HIPERAGUDO

El rechazo hiperagudo es un fenómeno poco frecuente, pero extremadamente grave, que se asocia a necrosis hemorrágica del injerto y que en general no suele responder al tratamiento. Se desarrolla en pocas horas o de forma más lenta en las primeras semanas y es el resultado de anticuerpos preformados en el receptor frente a antígenos del injerto. Es el tipo de rechazo que aparece en los xenotrasplantes, y que condiciona por el momento el éxito de los mismos.<sup>23-</sup>  
<sup>25</sup> En este tipo de rechazo no interviene la inmunidad mediada por células. Los antígenos más frecuentemente implicados son los del sistema ABO y HLA.

En el caso del sistema ABO, estos anticuerpos son los preexistentes de forma natural y regular, y producirán un rechazo hiperagudo en caso de ser el trasplante ABO incompatible.

En el sistema HLA los anticuerpos pueden formarse por sensibilización como resultado de contactos previos del sistema inmune con antígenos HLA extraños en embarazos, transfusiones o trasplantes previos. Estos anticuerpos pueden detectarse mediante la prueba de linfocitotoxicidad cruzada (*crossmatch*), en la que se enfrentan linfocitos del donante con suero del

receptor. Los anticuerpos citotóxicos al unirse a los antígenos diana presentes en las células del injerto, desencadenan una cascada de fenómenos inmunológicos produciendo activación del complemento y depósitos de plaquetas, lesión vascular y hemorragia intersticial, trombosis y lesión endotelial, que da como resultado una necrosis fibrinoide del órgano. Las células dianas sobre las que se produce primeramente la lesión son las células endoteliales que son las más accesibles a los anticuerpos circulantes del receptor.

En el caso del TP, solo se han descrito cuatro casos bien documentados de rechazo hiperagudo en humanos.<sup>26-29</sup> En todos ellos, se describe un cuadro clínico que comienza unas horas después de la reperfusión del órgano, consistente en hipoxemia progresiva, salida abundante de fluido rosado por el tubo de intubación orotraqueal proveniente del injerto, aumento brusco de la presión en la vía aérea y progresión hacia una coagulopatía de consumo. En la anatomía patológica de las biopsias pulmonares destaca el daño endotelial junto con el depósito de coágulos de fibrina y un importante infiltrado neutrofilico a nivel de las arteriolas de pequeño tamaño. Por inmunohistoquímica se pueden observar depósitos de anticuerpos en la superficie endotelial y en las paredes vasculares. En algunos casos se puede demostrar la existencia de anticuerpos específicos contra determinado antígeno HLA. Los tratamientos utilizados en estos casos son: la plasmaféresis, tratamiento inmunosupresor agresivo (adición a la triple terapia habitual de otros agentes como la ciclofosfamida o la globulina antitimocítica) y el retrasplante. A pesar de estos tratamiento agresivos el pronóstico una vez instaurado el rechazo hiperagudo es infausto (tres de los cuatro casos fallecieron a los pocos días del rechazo).

### 1.9.3. RECHAZO AGUDO

El rechazo agudo es una de las complicaciones más frecuentes del TP. Es una de las causas principales de insuficiencia respiratoria y deterioro clínico en el periodo postoperatorio temprano y lo que es más importante, se le ha relacionado como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico.<sup>30-32</sup>

El pulmón es el órgano sólido con mayor predisposición a desarrollar episodios de rechazo agudo. Se han propuesto diversas teorías para explicar este hecho.

- Incompatibilidad HLA. El TP habitualmente se realiza en condiciones de incompatibilidad HLA y puede ser un factor de riesgo, especialmente cuando afecta al *locus* DR.<sup>33</sup>
- Infección pulmonar. El pulmón está ampliamente expuesto al medio ambiente y en contacto continuo con los agentes infecciosos. Esto supone una reacción inflamatoria en el árbol bronquial intensa y continuada, y una sobreexpresión de aloantígenos en el epitelio respiratorio con la activación linfocitaria consiguiente.<sup>34</sup>
- Toxinas e irritantes inhalados. Todos los productos inhalados que produzcan irritación e inflamación del epitelio respiratorio causará una activación del sistema inmune.
- Red vascular pulmonar. Representa un lecho vascular amplio para la movilización y concentración de todas las células, inmunoglobulinas y productos relacionados con la respuesta inmunológica.

#### 1.9.3.1. Rechazo agudo celular

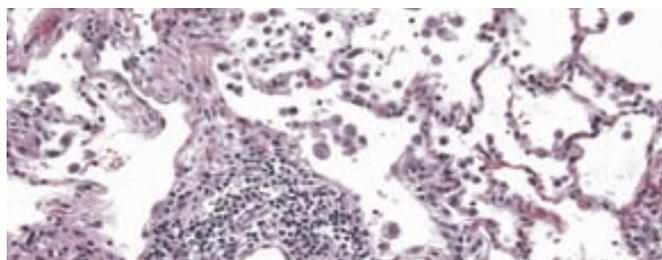
El rechazo agudo se desarrolla en la zona perivascular. Se produce una infiltración intensa de linfocitos T y macrófagos alrededor de los vasos pulmonares de pequeño calibre. Los linfocitos T reconocen al injerto como extraño a través de las moléculas HLA y se produce la activación linfocitaria y la producción de IL-2. Tiene lugar también un incremento de la expresión de las moléculas HLA-II en el epitelio bronquial y el endotelio, donde habitualmente no se expresan, perpetuando el mecanismo inmunológico del rechazo.

El rechazo agudo tiene su máxima incidencia durante el primer mes postrasplante y la mayoría de episodios ocurren en el primer año. Cuando se realizan fibrobronoscopias seriadas de vigilancia, alrededor de un 80% de los pacientes presentan por lo menos un episodio de rechazo agudo.<sup>35-37</sup>

Muchos de los rechazos agudos pueden pasar desapercibidos porque son leves y no se acompañan de síntomas ni tienen repercusión clínica. Las manifestaciones clínicas más habituales son disnea, tos seca, febrícula, hipoxemia, leucocitosis y descenso del FEV<sub>1</sub> mayor del 10%.<sup>38</sup> La radiografía de tórax no es una herramienta útil para el diagnóstico del rechazo agudo. Puede tener una sensibilidad del 68%<sup>39</sup> pero hasta el 48% de las radiografías realizadas en el momento de un rechazo agudo confirmado por biopsia pueden ser normales.<sup>40</sup> La tomografía computerizada (TC) torácica tiene una rentabilidad diagnóstica mayor pero tampoco es suficiente para confirmar el diagnóstico. El hallazgo más significativo es el patrón en vidrio delustrado asociado a septos lineales, que se puede hallar hasta en el 65% de los rechazos agudos.<sup>35, 41</sup>

La biopsia transbronquial (BTB) es la prueba definitiva para el diagnóstico del rechazo agudo pulmonar. La lesión anatomopatológica principal es un infiltrado perivascular e intersticial de células mononucleares (Figura 2). Se han establecido cuatro grados en función de la severidad del rechazo, basándose fundamentalmente en la intensidad del infiltrado y la extensión de las células mononucleares de la adventicia vascular hacia los septos alveolares. Los grados son A1 (mínimo), A2 (leve), A3 (moderado) y A4 (severo).<sup>42</sup>

El tratamiento estándar para los episodios de rechazo agudo es la metilprednisolona a dosis de 10-15 mg/kg/día tres días consecutivos. Posteriormente se continúa con dosis de prednisona de 1 mg/kg/día y pauta descendente.



### 1.9.3.2. Rechazo agudo humoral

Existe también un rechazo agudo mediado por anticuerpos que tiene un mecanismo diferente al producido por los linfocitos T. Los anticuerpos desarrollan el rechazo agudo fijando el complemento, lo que produce daño tisular y activación de la coagulación. Se produce también una atracción de macrófagos y neutrófilos que causan un daño endotelial, la lesión fundamental del rechazo agudo mediado por anticuerpos. Los criterios básicos para diagnosticar este tipo de rechazo son: disfunción aguda del injerto, evidencia histológica de daño tisular, prueba inmunohistoquímica de la acción de los anticuerpos por el depósito de C4d, C3d o anticuerpos y demostración de anticuerpos donante específicos (anti-HLA o de otro tipo) circulantes en el suero en el momento de la biopsia.<sup>43</sup>

En el 2006 se publicó el consenso de la ISHLT sobre el rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante cardíaco.<sup>44</sup> En este artículo, señalaban recomendaciones para el diagnóstico de esta clase de rechazo con los cuatro criterios básicos expuestos anteriormente. Si la biopsia muestra daño endotelial sugerente de rechazo por anticuerpos, se debe confirmar con inmunohistoquímica (inmunoglobulinas, C4d, C3d, CD68) y con la presencia de anticuerpos circulantes donante específicos.

En el trasplante renal y cardíaco, el rechazo mediado por anticuerpos es una entidad bien establecida. Por el contrario, en el pulmón, no existe un consenso claro sobre el diagnóstico y el tratamiento. Se han descrito algunos

casos bien documentados de este tipo de rechazo en el pulmón, que cumplieran los criterios fundamentales histológicos, inmunohistoquímicos y serológicos.<sup>45</sup>

<sup>46</sup> En una publicación reciente del año 2010 se propone un esquema con cuatro estadios del rechazo humoral pulmonar similar a lo existente en riñón y corazón.<sup>47</sup>

- Estadio I (latente): presencia de anticuerpos circulantes donante específicos.
- Estadio II (silente): presencia de anticuerpos circulantes donante específicos y depósito de C4d en la biopsia.
- Estadio III (subclínico): presencia de anticuerpos circulantes donante específicos, depósito de C4d y lesión tisular en la biopsia.
- Estadio IV (clínico): presencia de anticuerpos circulantes donante específicos, depósito de C4d y lesión tisular en la biopsia, disfunción aguda del injerto.

## **1.10. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

En la actualidad, no es posible llevar a cabo con éxito un trasplante de órgano sólido sin la ayuda de los fármacos inmunosupresores. Sin inmunosupresión, el órgano trasplantado sufrirá invariablemente una lesión por mecanismos inmunológicos que tendrán como resultado final la pérdida del injerto. En los últimos 40 años, los tratamientos inmunosupresores han evolucionado con gran rapidez, y se ha logrado con ellos que el trasplante de órgano sólido sea hoy en día un tratamiento de rutina en el caso del riñón, el corazón, el hígado, el páncreas y el pulmón.

Existen cinco grupos básicos de inmunosupresores que se utilizan en el trasplante de órganos sólidos.

- Corticoesteroides.
- Inmunomoduladores. Anticuerpos policlonales como la globulina antitimocítica (ATG) o el OKT3, y monoclonales como el basiliximab o el alemtuzumab.

- Anticalcineurínicos. Ciclosporina y Tacrolimus.
- Antimitóticos. Azatioprina (AZA) y Micofenolato mofetil (MMF).
- Inhibidores de la mTOR. Sirolimus y Everolimus.

La terapia inmunosupresora tiene como objetivos la prevención del rechazo agudo y crónico, y el tratamiento del rechazo una vez instaurado. En el TP la inmunosupresión habitual consiste en una triple terapia basada en la combinación de corticoesteroides, un anticalcineurínico y un antimitótico, a la que se pueden añadir los inmunomoduladores como inducción.

La ventaja de aplicar una combinación es que actuamos a diferentes niveles del mecanismo inmunológico del rechazo, siendo más eficaz la inmunosupresión y además nos permite disminuir la dosis de cada inmunosupresor y reducir así su toxicidad. Los regímenes más utilizados actualmente en el TP son el Tacrolimus + MMF y el Tacrolimus + AZA.

La inducción se utiliza en el 60% de los pacientes, principalmente con inhibidores del receptor de la IL-2 como el basiliximab.<sup>15</sup>

#### 1.10.1. CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides se utilizan de rutina en todos los regímenes de inmunosupresión en el TP. Actúan como moduladores de la inmunidad y la inflamación, bloqueando la activación y proliferación de los linfocitos, disminuyendo la secreción de citoquinas y produciendo la lisis de los linfocitos T inmaduros.<sup>48</sup> En el trasplante renal se intenta su retirada en la fase de mantenimiento de la inmunosupresión para evitar los numerosos efectos secundarios que producen los corticoesteroides, pero en el pulmón por el momento hay pocos casos descritos de retirada con éxito.<sup>49</sup>

- Posología: 1000 – 500 mg de metilprednisolona intravenoso (IV) intraoperatorio (al desclampar la arteria pulmonar). Posteriormente 3 dosis de 125 mg de metilprednisolona IV y finalmente prednisona o metilprednisolona a

---

dosis de 1 mg/kg/día (10 días), 0,5 mg/kg/día (1 - 3 meses), 0,25 mg/kg/día (3 meses – 1 año) y 0,15 mg/kg/día (después del año).

- Efectos adversos: Cushing, diabetes mellitus, cataratas, osteoporosis, miopatía proximal, acné, estrías cutáneas e hipertensión arterial.

## 1.10.2. INMUNOMODULADORES

### 1.10.2.1. Anticuerpos policlonales

La globulina antitimocítica (ATG) y la globulina antilinfocítica (ALG) son combinaciones de anticuerpos policlonales dirigidos contra los linfocitos B y los T. No son específicos, sino que producen una inactivación de todos los linfocitos y una depleción de ellos por lisis. La inducción con ATG es capaz de reducir la aparición de rechazo agudo en el TP en el primer año postrasplante, incluso en mayor grado que los agentes monoclonales.<sup>50</sup>

- Posología: 10-15 mg/kg/día IV (7-10 días).

- Efectos adversos: Leucopenia, fiebre, artralgias, enfermedad del suero, trombocitopenia.

El anticuerpo monoclonal Muromonab-CD3 (OKT3) produce una inmunosupresión no selectiva mediante el bloqueo de los linfocitos T por interacción con la molécula CD3 del receptor celular produciendo la lisis de la célula. Es un anticuerpo de origen animal (murino) muy efectivo pero que no se suele utilizar por sus numerosos efectos secundarios.

- Posología: 5 mg/día IV (7-10 días).

- Efectos adversos: Fiebre, leucopenia, escalofríos, disnea, dolor torácico, vómitos, diarrea, temblores. Raros: encefalopatía y meningitis aséptica.

### 1.10.2.2. Anticuerpos monoclonales

El Basiliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la molécula CD25 del receptor de la IL-2 bloqueando su acción e impidiendo así la proliferación de los linfocitos T activados. Por lo tanto produce una inmunosupresión selectiva ya que actúa únicamente sobre los linfocitos T activados. Ha demostrado su eficacia en la disminución de la frecuencia y la severidad del rechazo agudo, sobre todo cuando se utiliza como inducción previo al implante.<sup>51</sup>

- Posología: 2 dosis de 20 mg IV antes de la reperusión del injerto y el día 4 postrasplante.

- Efectos adversos: Bien tolerados. Los propios de la inmunosupresión (infecciones bacterianas y víricas).

El Daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une a la subunidad Tac del receptor de la IL-2 y bloquea su acción. Al igual que el anterior, su acción es selectiva sobre los linfocitos T activados. Tiene la ventaja de que al ser humanizado, es menos inmunógeno y se puede administrar en más ocasiones sin que se desarrollen anticuerpos contra él. Se ha descrito una disminución significativa de la incidencia de rechazo agudo (A2 o superior) sin aumentar las complicaciones.<sup>52</sup> En el año 2009 el daclizumab (Zenapax®) fue retirado por la compañía Roche del mercado europeo y americano por razones comerciales y a raíz de un estudio prospectivo aleatorizado realizado en trasplante cardíaco, en el que se observó un aumento de la mortalidad con el daclizumab relacionada con infecciones.

- Posología: 5 dosis de 1 mg/kg IV antes de la reperusión del injerto y cada 14 días postrasplante.

- Efectos adversos: Similar al basiliximab.

El Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. El antígeno CD52 se encuentra en los linfocitos, monocitos, macrófagos y eosinófilos. Una dosis de alemtuzumab puede producir una supresión de los linfocitos CD4 y CD8 durante un año. Realizando inducción con este anticuerpo, se pueden reducir las dosis de otros inmunosupresores para

---

minimizar los efectos secundarios sin empeorar la incidencia de rechazo agudo o la supervivencia.<sup>53</sup> El alemtuzumab consigue una depleción mayor y más duradera (por encima de los 6 meses) de los linfocitos T, y también de los B. El tiempo libre de rechazo agudo es significativamente mayor comparado con otros agentes como la ATG o el daclizumab.<sup>54</sup>

- Posología: 30 mg IV en infusión continua antes de la reperusión del injerto.

- Efectos adversos: Similar a los otros anticuerpos monoclonales.

### 1.10.3. ANTAGONISTAS DE LA CALCINEURINA

#### 1.10.3.1. Ciclosporina

La ciclosporina es un polipéptido cíclico aislado en 1970 a partir del hongo *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina entra en la célula para realizar su acción y se une a una proteína citoplasmática del grupo de las inmunofilinas denominada ciclofilina. El complejo ciclosporina-ciclofilina inhibe la calcineurina que interviene en la regulación de la transcripción de la IL-2 y otras citoquinas como la IL-4, el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón gamma. De este modo se inhibe la producción de IL-2 y con ello se frena la proliferación de linfocitos T.

La ciclosporina ha demostrado buenos resultados en la inmunosupresión del TP durante 15 años.<sup>55</sup> Es un fármaco de absorción variable y rango terapéutico estrecho, por lo que es aconsejable monitorizar sus niveles plasmáticos por lo menos tres veces por semana. Además, al tener metabolismo hepático por la vía del citocromo p-450 sus niveles pueden variar por interacciones con otros fármacos como la cimetidina, claritromicina, cotrimoxazol, hormonas sexuales, metoclopramida, verapamilo, diltiazem (aumentan los niveles plasmáticos) o carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina (disminuyen los niveles plasmáticos). Se ha ensayado la vía inhalatoria de administración de la ciclosporina en casos de rechazo agudo refractario con buenos resultados.<sup>56</sup>

- Posología: 1,5 - 2 mg/kg/día IV o 3 - 10 mg/kg/día vía oral (VO). Niveles: 300-400 ng/ml (0 - 6 meses), 250-300 ng/ml (6 meses - 1 año), 150 - 250 ng/ml (después del año).

- Efectos adversos: Hipertensión arterial, dislipidemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo e hiperplasia gingival.

#### 1.10.3.2. Tacrolimus

El tacrolimus es un metabolito descubierto en 1984, derivado del actinomiceto *Streptomyces tsukubaensis*. Es un macrólido que inicialmente se llamó FK 506 y tiene un mecanismo de acción similar a la ciclosporina. Se une a la proteína citoplasmática denominada FKBP, del grupo de las inmunofilinas, y juntas inhiben también la calcineurina. Bloquean la producción de múltiples citoquinas entre las que se encuentra la IL-2 e inhiben la activación y proliferación de los linfocitos T y B.

El tacrolimus in vitro, puede alcanzar una potencia hasta 50-100 veces superior a la ciclosporina.<sup>55</sup> En los estudios clínicos, sin embargo, no se ha hallado esa diferencia. En dos ensayos clínicos aleatorizados comparando la ciclosporina con el tacrolimus no se observan diferencias en supervivencia, aunque uno de ellos observa una menor incidencia de rechazo agudo y bronquiolitis obliterante en el grupo del tacrolimus.<sup>57, 58</sup>

- Posología: 0,01 mg/kg/día IV o 0,1 - 0,15 mg/kg/día VO. Niveles: 10-15 ng/ml (0 - 6 meses), 10-12 ng/ml (después de los 6 meses).

- Efectos adversos: Diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, nefrotoxicidad, neurotoxicidad (cefalea, temblor, insomnio), erupciones pruriginosas, alopecia, hipercaliemia, hipomagnesemia y alteraciones gastrointestinales.

#### 1.10.4. ANTIMITÓTICOS

#### 1.10.4.1. Azatioprina

Es un análogo de las purinas, derivado de la 6-mercaptopurina, que inhibe la síntesis de ADN y su función, y por lo tanto impide la proliferación de todas las células que se encuentran en crecimiento. Inhibe la proliferación de los linfocitos T y los B, pero son más sensibles los T. Sus efectos adversos derivarán de este bloqueo que se produce sobre las células en proliferación.<sup>48</sup> Su monitorización se realiza mediante los leucocitos totales que deben estar por encima de 4000/ml<sup>3</sup>.

- Posología: 1,5 – 2 mg/kg/día IV o VO.

- Efectos adversos: Mielodepresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica), hepatitis, ictericia colestásica y pancreatitis.

#### 1.10.4.2. Micofenolato mofetil y sódico

El micofenolato mofetil da lugar al ácido micofenólico que inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa por lo que disminuye el GMP y se produce un aumento secundario de AMP que inhibe la síntesis de ADN. Hay dos vías en la síntesis de las purinas para formar el ADN y en este caso se inhibe la vía de la síntesis de novo que es la que utilizan los linfocitos. Por lo tanto, el efecto antiproliferativo del micofenolato mofetil es más selectivo y los efectos secundarios serán menores. Tiene metabolismo hepático y el ácido micofenólico se convierte en micofenolato glucurónido que se excreta por la bilis. Parte de él es reconvertido a ácido micofenólico en el intestino produciendo recirculación entero-hepática y un pico plasmático secundario a las 6-12 horas. Los estudios no son concluyentes sobre la superioridad del micofenolato frente a la azatioprina. En un estudio internacional con 315 pacientes la supervivencia al año era mejor con el micofenolato (88 frente a 79%) pero no había diferencias en el rechazo agudo ni en el crónico.<sup>59</sup>

Existe otra formulación del ácido micofenólico, el micofenolato sódico con cubierta entérica, que aporta como ventajas, una menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y una menor interacción con los inhibidores de la bomba de protones.<sup>60</sup>

- Posología: Micofenolato mofetil: 1 – 4 g/día IV o VO. Niveles: 2 – 5 microg/ml.

Micofenolato sódico con cubierta entérica: 720 - 1440 mg/día VO.

- Efectos adversos: Alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea), leucopenia.

#### 1.10.5. INHIBIDORES DE LA mTOR

La mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*) es una enzima que participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm. Está implicada en el estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular.

##### 1.10.5.1. Sirolimus (Rapamicina)

El sirolimus es un producto natural del actinomiceto (*Streptomyces hygroscopicus*) y tiene una estructura similar al tacrolimus pero con una acción diferente. El sirolimus no inhibe la calcineurina, por lo que carece de los efectos negativos que tienen la ciclosporina y el tacrolimus como la nefrotoxicidad o la neurotoxicidad. Se une a la inmunofilina FKBP12 en el citoplasma del linfocito y con ella inhibe la síntesis de proteínas y la proliferación celular a través de la mTOR. Paraliza el ciclo celular en la fase G1 y bloquea la proliferación de las células T, B y la producción de inmunoglobulinas.

Una función importante de este inmunosupresor deriva de su capacidad para inhibir las señales de los factores de crecimiento. Presenta propiedades antiproliferativas, que pueden ser útiles para frenar los fenómenos fibróticos que ocurren en la bronquiolitis obliterante y en caso de aparición de tumores. El sirolimus tiene un perfil de toxicidad tolerable, y puede emplearse en caso de un rechazo agudo refractario o como sustitutivo de los anticalcineurínicos para evitar sus efectos secundarios.<sup>61</sup>

- Posología: 6 – 3 mg/día VO. Niveles: 10 – 15 ng/ml.

---

- Efectos adversos: Leucopenia, trombocitopenia, hipertrigliceridemia, diarrea, acné, úlceras orales, neumonía intersticial y problemas de cicatrización que podrían afectar a la sutura bronquial.

#### 1.10.5.1. Everolimus

El everolimus tiene una estructura y acción similar al sirolimus. Inhibe los linfocitos, los fibroblastos y las células de músculo liso a través del bloqueo de la mTOR. Estas últimas células, son muy importantes en la remodelación que se produce en la bronquiolitis obliterante postrasplante. El everolimus es un fármaco interesante para mejorar la función renal disminuyendo la dosis de los anticalcineurínicos sin aumentar el riesgo de rechazo agudo.<sup>62</sup>

- Posología: 2 mg/día VO. Niveles: 3 - 8 ng/ml

- Efectos adversos: Similar al sirolimus.

### 1.11. SISTEMA HLA

#### 1.11.1. COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El rechazo inmunológico es inducido por proteínas que tienen la misma función en todos los individuos pero que difieren ligeramente en sus características (proteínas polimórficas) y que por lo tanto se pueden reconocer como extrañas. Las proteínas polimórficas que más frecuentemente están implicadas en el rechazo del trasplante de tejidos y órganos son las que pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), codificadas por un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6.<sup>63</sup>

Todas las especies vertebradas tienen genes del CMH. En el caso del ser humano, los antígenos de este complejo fueron descubiertos en 1954 por Dausett en la superficie de los leucocitos, y los denominó "leucoaglutininas".<sup>64</sup> Posteriormente, se observó que estos anticuerpos eran moléculas polipeptídicas y se les nombró "*Human Leukocyte Antigens*" (HLA).<sup>65</sup>

Es un sistema de histocompatibilidad compuesto por un conjunto de proteínas denominadas antígenos, que están presentes en la membrana de las células. Se caracterizan por su extraordinario grado de variabilidad de unos individuos a otros. Esta variabilidad depende de dos factores: la poligenia y el polimorfismo. La poligenia consiste en que cada individuo posee diversos antígenos de histocompatibilidad codificados por genes distintos. El polimorfismo hace referencia a que los mismos genes que están en la misma localización en el cromosoma (*locus*), y que tienen la misma función, pueden presentar variaciones individuales y codificar proteínas ligeramente distintas (alelos). Poligenia y polimorfismo hacen que el sistema HLA sea el sistema genético más complejo del ser humano.

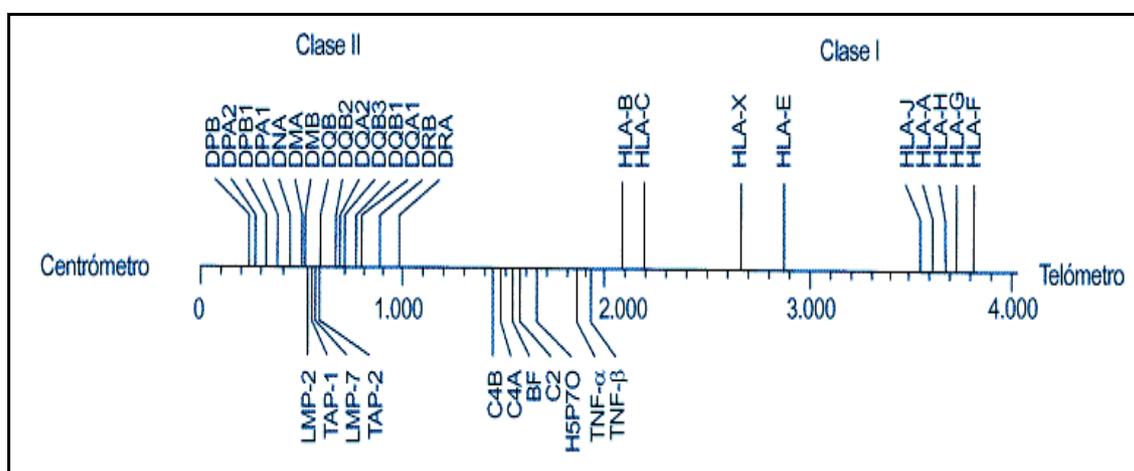
El sistema HLA juega un papel fundamental en la respuesta inmunitaria al desarrollar funciones de presentación de antígenos extraños. Los patógenos y sustancias extrañas sufren en el interior de la célula un proceso de degradación dando lugar a fragmentos peptídicos que se unen a los antígenos de histocompatibilidad y junto a ellos son presentados en la superficie de las células para ser reconocidos por los linfocitos T. Este será el punto de partida de una cascada de reacciones que darán lugar a una respuesta inmune eficaz.<sup>66</sup>

#### 1.11.2. ESTRUCTURA GÉNICA DEL HLA

Los genes que codifican las moléculas del sistema HLA se hallan situados en una región cercana al centrómero en el brazo corto del cromosoma 6. Existen dos tipos fundamentales de genes, los de clase I y clase II, que codifican los antígenos HLA de clase I y clase II, respectivamente. Se han descrito varios *locus* de clase I y más de 20 de clase II. Los *locus* de mayor interés en el trasplante son el HLA A, B y C (clase I) y HLA-DR, DQ y DP (clase II). Entre los *locus* de clase I y II se encuentran también un conjunto heterogéneo de genes denominados de clase III. Estos, codifican proteínas como los componentes del complemento C2, C4 y Bf, la proteína de shock térmico HSP 70 y los genes

codificantes de los factores de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ) y beta ( $\text{TNF}\beta$ ) (Figura 3).

El sistema HLA es el sistema genético más polimórfico que se conoce. Teniendo en cuenta el gran número de *locus* y la gran variedad de alelos para cada *locus*, es muy improbable encontrar en una población determinada a dos individuos no emparentados que posean los mismos antígenos HLA. Los productos más polimórficos son aquellos que están implicados en la presentación antigénica de la respuesta inmune (HLA-A, B, C y HLA-DR, DQ, DP) y por tanto de vital importancia en los mecanismos de rechazo del trasplante.<sup>67</sup>



**Figura 3.** Esquema de los genes presentes en el brazo corto del cromosoma 6. Se pueden observar los genes HLA de clase I (A y B) y II (DR). Figura adaptada del libro de texto Farreras-Rozman 14ª Edición.<sup>68</sup>

### 1.11.3. EXPRESIÓN DEL HLA

Todos los genes de la región HLA son codominantes, es decir, se expresan los dos alelos de cada *locus*. Cada individuo expresa, por tanto, dos alelos por cada *locus*, uno procedente del padre y otro de la madre. El conjunto de alelos del sistema HLA que se halla en un mismo cromosoma se denomina haplotipo. Por lo tanto, se hereda un haplotipo del padre y otro de la madre. Teniendo en cuenta que la transmisión genética del sistema HLA es de tipo mendeliano,

existe un 25% de probabilidades de que dos hermanos de una misma familia compartan los dos haplotipos, un 50% de que compartan un único haplotipo y un 25% de que no compartan ninguno.

#### 1.11.4. HLA DE CLASE I

Los antígenos HLA de clase I están formados por dos cadenas polipeptídicas, una cadena pesada y otra ligera, con pesos moleculares de 45 y 12 kilodaltons (kD) respectivamente. La cadena pesada está codificada por el correspondiente gen HLA A, B o C, en tanto que la cadena ligera es la  $\beta_2$ -microglobulina, cuyo gen codificante no se halla en la región HLA sino en otro cromosoma, el 15. Esta cadena ligera es común para todas las moléculas de clase I, mientras que la cadena pesada es distinta para cada alelo, es decir, el polimorfismo reside en la cadena pesada. Los antígenos de clase I se expresan en todas las células nucleadas del organismo. Los antígenos HLA A y B son extremadamente polimórficos. Por esta razón tendrán más importancia en el rechazo de los injertos, pues será más difícil hallar compatibilidad entre donante y receptor.

#### 1.11.5. HLA DE CLASE II

Los antígenos HLA de clase II se componen de dos cadenas polipeptídicas. La cadena alfa y la beta, de 32 y 28 kD. Ambas cadenas están codificadas por la región D del brazo corto del cromosoma 6. Las moléculas HLA de clase II son la HLA DR, DQ y DP. En la membrana celular solo se expresa un tipo de molécula DQ (la formada por las cadenas alfa y beta codificadas por los genes DQA1 y DQB1, respectivamente) y un tipo de molécula DP (la constituida por las cadenas alfa y beta codificadas por los genes DPA1 y DPB1, respectivamente). Existen no obstante, varios tipos de moléculas DR. Todas tienen la misma cadena alfa, codificada por el gen DRA1, y varían en la cadena beta según sea el producto del gen DRB1, DRB3, DRB4, etc. Por lo tanto, de cara al desarrollo de rechazo en el trasplante será el *locus* DR, y en concreto la

---

cadena beta, el que debemos tener en cuenta, pues es en el que reside el polimorfismo y puede marcar la diferencia entre el donante y el receptor.

#### 1.11.6 FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS HLA EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los linfocitos T no reconocen proteínas enteras sino fragmentos de éstas. Las proteínas extrañas procedentes del exterior son procesadas en el interior de las células dando lugar a péptidos que se unen a las moléculas HLA de clase I o clase II, en la zona específica que tienen estas moléculas para la unión de péptidos. Los linfocitos T reconocen mediante su molécula de interacción situada en la membrana (TCR) los antígenos presentados mediante las moléculas HLA I o II en las células presentadoras de antígenos (APC) o las células dianas. Esta interacción es un proceso controlado genéticamente. Los linfocitos T solo reconocen el antígeno presentado por un alelo de HLA compartido entre la célula respondedora y la presentadora. Es el fenómeno de la restricción por el MHC del reconocimiento del antígeno por las células T.

Las moléculas HLA de clases I y II están especializadas en la presentación de antígeno según su procedencia (extracelular o intracelular). Las moléculas HLA de clase II presentan antígenos extracelulares, cualquier antígeno proteico exógeno que entren en la célula presentadora por endocitosis o fagocitosis. Las de clase I presentan antígenos procedentes de proteínas sintetizadas por la propia célula y que se encuentran en el citosol (como una proteína vírica en una célula infectada). Los epítomos naturales unidos a las moléculas HLA de clase I son secuencias lineales de 8-9 aminoácidos y son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (CD8+). Los epítomos naturales unidos a las moléculas HLA de clase II son más largos, puesto que contienen 10-25 aminoácidos, y son reconocidos por el TCR de los linfocitos T colaboradores (CD4+). La especificidad de los linfocitos T CD4+ está restringida por las moléculas HLA de clase II, ya que su TCR reconoce a péptidos antigénicos unidos a las moléculas HLA de clase II. La especificidad de los linfocitos T CD8+ está restringida por las moléculas HLA de clase I,

porque su TCR reconoce a péptidos antigénicos unidos a las moléculas HLA de clase I autólogas. Las propias moléculas CD8 y CD4 actúan de co-receptores del TCR porque se unen a las partes no polimórficas de las moléculas HLA de clase I y HLA de clase II, respectivamente, donde se halla unido el péptido antigénico.

Durante la maduración tímica de los linfocitos T, solo sobreviven y pasan a la periferia aquellos que expresan un TCR capaz de reconocer a un posible péptido antigénico exógeno unido a las moléculas HLA de clase II (linfocito T CD4+) o a las de clase I (linfocitos T CD8+) propias del individuo (autólogas).

Además de ser específico del complejo formado por un determinado antígeno unido a la molécula de HLA propia, puede también reconocer al complejo formado por otro péptido antigénico unido a las moléculas HLA alogénicas, esto es, las variantes alélicas de esas moléculas. Menos frecuentemente, el TCR reconoce directamente a la propia molécula HLA alogénica. Este alorreconocimiento o alorreactividad es una de las causas del rechazo de injertos de órganos y tejidos entre individuos genéticamente distintos de una misma especie.

La proporción de linfocitos T que reconocen a las moléculas HLA de otro individuo es del orden del 1-10%, pudiendo llegar incluso al 30%. Es una magnitud muy superior a la proporción de linfocitos T específicos para un determinado complejo Antígeno-HLA autóloga. Por ello, la respuesta primaria es muy potente, causando el rechazo agudo tras un primer injerto HLA-incompatible.

El rechazo del injerto es el resultado de la respuesta de los linfocitos T CD8+ citotóxicos contra las moléculas HLA de clase I del injerto, así como por la activación de los linfocitos T CD4+ contra las moléculas HLA de clase II expresadas por las células dendríticas y monocitos que se hallen presentes en el tejido trasplantado.<sup>22</sup>

#### 1.11.7. TIPIFICACIÓN HLA

---

La tipificación HLA consiste en determinar cuales de todas las variantes conocidas de los locus HLA están presentes en un individuo concreto. El método de tipificación puede ser por serología o por biología molecular.<sup>67</sup>

### *Método serológico*

El método serológico se basa en la linfocitotoxicidad mediada por anticuerpos en presencia de complemento. Se ponen en contacto los linfocitos de la persona obtenidos de una muestra sanguínea periférica, con un panel de aloanticuerpos o anticuerpos monoclonales anti-HLA capaces de reconocer determinadas especificidades antigénicas. Se añade complemento de conejo para que se produzca la reacción y se separan los linfocitos T (antígenos de clase I) de los linfocitos B (antígenos de clase II) mediante perlas inmunomagnéticas. Representa el método más sencillo, económico y rápido. Utilizando sueros monoclonales se obtienen resultados aceptables de bajo nivel de resolución (nivel antigénico). Presenta el inconveniente de requerir, volúmenes mayores de sangre y linfocitos viables.

### *Método molecular*

Los métodos moleculares se basan en el estudio directo de secuencias concretas de los genes mediante su amplificación con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Esta técnica determina las secuencias de DNA de los diferentes alelos del HLA y tiene mayor potencia que las técnicas serológicas para su discriminación. Se extrae el DNA a partir de una muestra de sangre periférica y no es necesario obtener linfocitos viables. Estos métodos se pueden clasificar en 4 tipos: la PCR-SSP (*polymerase chain reaction-sequence specific priming, primers* de secuencia específica), la PCR-SSOP (*polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probe*, sondas de oligonucleótidos de secuencia específica), el Luminex® y el SBT (tipificación basada en la secuencia) (Tabla I).

El método de la PCR-SSP utiliza un par de iniciadores (*primers*) para amplificar una o varias secuencias de alelos. El número de iniciadores deberá amplificar todos los alelos conocidos para el *locus* que queremos determinar.

Dependiendo de la selección de iniciadores que tengamos, la PCR-SSP puede ser de baja, intermedia o alta resolución. Se presentan ambigüedades alélicas en el 5-10% de las tipificaciones, dependiendo de la población de estudio.

La PCR-SSOP amplifica el *locus* HLA por medio de la PCR y posteriormente se identifican las secuencias amplificadas por técnica de hibridación con sondas de oligonucleótidos de secuencia específica. Para estudiar los alelos, se requiere un juego de sondas (entre 30 y 70 por *locus*) que reaccionen con las secuencias características de esos alelos. La tipificación se deduce del patrón de reactividad entre las sondas positivas y las negativas.

La técnica del Luminex® se basa en la utilización de un panel con 100 microesferas (*beads*) que se distinguen ópticamente mediante el láser, a las cuales se unen sondas específicas que hibridarán en caso de estar presente el alelo. Se amplifica la secuencia del locus por PCR con iniciadores, se realiza la hibridación con las microesferas y se procede a la lectura con el Luminex®. La tipificación HLA se basa en el patrón de reacción comparado con patrones asociados a secuencias de genes publicadas.

Por último, la SBT consiste en la amplificación del DNA que se va a secuenciar con una mezcla de nucleótidos marcados con 4 fluoróforos (didesoxinucleótidos). Con esta técnica, se determina la secuencia del DNA exacta del alelo que queremos estudiar.

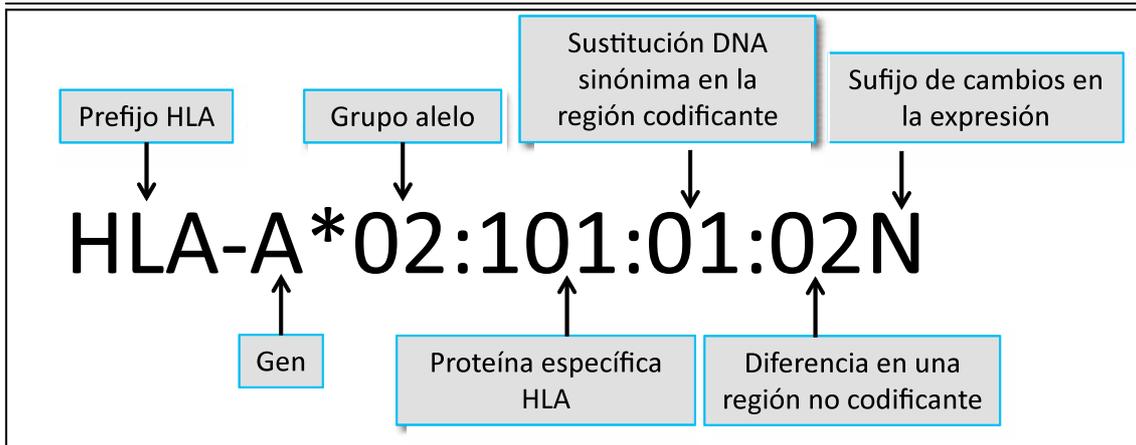
**Tabla I.** Métodos moleculares de tipificación del HLA.

Método	Fundamento	Técnica	Resolución
<b>PCR-SSP</b>	Iniciadores de secuencia específica	PCR / electroforesis en gel de agarosa	Media
<b>PCR-SSOP</b>	Sondas de oligonucleótidos de secuencia específica	PCR / hibridación con sondas del producto de la PCR	Media / Alta
<b>Luminex®</b>	Sondas de oligonucleótidos de secuencia específica unidas a microesferas	PCR / hibridación con sondas del producto de la PCR	Media / Alta
<b>SBT</b>	Cebadores de sitio específico y terminadores de secuencia marcados	PCR / establecimiento de la secuencia del producto de la PCR	Alta Alelos a nivel de secuencia

La resolución de la tipificación HLA puede ser:

- Resolución molecular baja. La tipificación se reporta en un nivel de 2 dígitos y es equivalente a la tipificación serológica. Ejemplo: A\*02 B\*08 DRB1\*03.
- Resolución molecular intermedia. La tipificación se reporta como un conjunto de posibles alelos. Ejemplo: A\*02 DEKM A\*24 DEKN (51 posibles alelos A\*02 y 42 posibles alelos A\*24).
- Resolución molecular alta. La tipificación se reporta con un único alelo. Ejemplo: A\*01:02:01.

Las reglas para nombrar los nuevos antígenos y alelos del sistema HLA son establecidas periódicamente por un Comité de Nomenclatura perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Figura 4).<sup>69</sup> Este comité se reúne cada uno o dos años, define los criterios básicos para el análisis de las secuencias de los alelos del HLA y comunica los nuevos alelos y especificidades serológicas aceptadas.<sup>70-72</sup>



**Figura 4.** Nomenclatura del HLA según las normas del Comité de Nomenclatura de la OMS. Adaptación del esquema de Marsh SG.<sup>69</sup>

## 1.12. DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

### 1.12.1. INTRODUCCIÓN

El rechazo crónico en el trasplante de órganos sólidos, se caracteriza por el desarrollo progresivo de fibrosis con obliteración del endotelio vascular y del revestimiento epitelial de las estructuras lumenales.

Los agentes etiológicos que desembocan en estos cambios patológicos, no siempre son de origen inmunológico, por lo que el término de rechazo crónico se ha ido sustituyendo por el de disfunción crónica del injerto (DCI).<sup>73</sup> En todos ellos esta disfunción, será el principal factor limitante de la supervivencia a largo plazo.

En el riñón, la nefropatía crónica del injerto puede tener diferentes causas como la lesión de isquemia reperfusión, infecciones, rechazos clínicos y subclínicos no tratados y el tratamiento con inhibidores de la calcineurina. La fibrosis intersticial y la hialinosis arteriolar dan lugar a la esclerosis glomerular, y ésta a la alteración de la función renal.<sup>74</sup> La lesión clave en la vasculopatía coronaria del injerto, es el engrosamiento intimal por la proliferación de células

---

de músculo liso y matriz extracelular, que se produce de forma difusa y progresiva.<sup>75</sup> En el rechazo crónico hepático, se producen cambios celulares de envejecimiento en el epitelio de los conductos biliares, con pérdida de éstos en más del 50% de los tractos portales, y arteriopatía obliterativa.<sup>76</sup>

En el caso del injerto pulmonar, la disfunción crónica, se manifiesta básicamente en forma de una bronquiolitis obliterante (BO) que produce una obstrucción al flujo aéreo. Se observa una destrucción fibrótica progresiva de la vía aérea de pequeño tamaño.<sup>77</sup> El consenso actual indica que el rechazo crónico en el pulmón, contribuye significativamente al deterioro de la función pulmonar que ocurre en la BO.<sup>78</sup>

#### 1.12.2. BRONQUIOLITIS OBLITERANTE

La BO consiste en una inflamación y fibrosis de los bronquiolos terminales con la consiguiente pérdida progresiva de la sección transversal de la pequeña vía aérea. Como consecuencia de esta disminución de calibre de las vías aéreas terminales, se produce un trastorno ventilatorio de tipo obstructivo y la disminución progresiva de la función pulmonar. Esto supone a su vez la pérdida progresiva del injerto.

La BO no es una patología exclusiva del TP.<sup>79</sup> Puede estar causada por la inhalación de sustancias tóxicas (clorhidrato de zinc, tabaco), infecciones (virus respiratorio sincitial, gripe, adenovirus, sarampión, *mycoplasma pneumoniae*), tratamiento con d-penicilamina, tras irradiación sobre el tórax, tras una oclusión persistente de las vías aéreas, asociado a enfermedades inflamatorias (granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, colitis ulcerosa), asociada a una neumonía organizativa (BONO) o de forma idiopática. Todas estas causas mencionadas, tienen la capacidad de dañar el epitelio de los bronquiolos. Durante el proceso de reparación, se produce una proliferación excesiva de tejido de granulación que da lugar a la estenosis u obliteración de la luz del bronquiolo.

La primera vez que se describió la BO asociada al trasplante fue en la Universidad de Stanford, en California, en el año 1984 en receptores de trasplantes cardiopulmonares.<sup>80</sup> Cinco pacientes presentaron a largo plazo, sintomatología respiratoria causada por una alteración ventilatoria obstructiva. En 3 de ellos, se halló una BO en la BTB del injerto. En ninguno de los casos se produjo una mejoría de la función pulmonar tras el comienzo de los síntomas.

La BTB, debido al carácter parcheado de la BO, resulta poco rentable para establecer su diagnóstico. En 1993, se reunieron un grupo de expertos con Cooper JD a la cabeza y auspiciados por la ISHLT, para encontrar un método aplicable clínicamente para el diagnóstico y la valoración de la disfunción crónica del injerto pulmonar. Esta disfunción, se asociaba usualmente a un defecto histológico en la vía aérea consistente en una BO, y clínicamente se comportaba con un patrón obstructivo de la vía aérea. Por lo tanto, se utilizó el FEV<sub>1</sub> para detectar la disfunción del injerto. Se denominó síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS), al descenso en el FEV<sub>1</sub> mayor del 20% sobre un FEV<sub>1</sub> basal en ausencia de otros factores. Se definieron 4 niveles del BOS y una subcategoría en la que se indicaba si la alteración del FEV<sub>1</sub> estaba acompañada de una lesión histológica de la pequeña vía aérea compatible con una BO.<sup>81</sup>

### 1.12.3. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La supervivencia de los pacientes trasplantados de pulmón, a pesar de los avances en la técnica quirúrgica, la inmunosupresión o el manejo postoperatorio, se mantiene entorno al 52% a los 5 años y 29% a los 10 años. Las infecciones, los efectos adversos de la medicación y las enfermedades malignas, son complicaciones importantes a largo plazo en el TP, pero es la BO la que limita en mayor medida la supervivencia.

A partir del primer año postrasplante, la BO se convierte en la primera causa de muerte de los pacientes, provocando entre el 20 y 30% de los

---

fallecimientos por delante de las infecciones.<sup>15</sup> La disfunción crónica del injerto pulmonar, sigue siendo mucho más frecuente que la de otros órganos (Tabla II).<sup>82</sup>

Los primeros datos de incidencia de la BO aparecieron en el año 1986 en una serie de TCP en la que el 50% de los pacientes que sobrevivían al postoperatorio desarrollaban la BO con una media de tiempo de aparición de 11,2 meses.<sup>83</sup>

En 1994, el grupo de Joel D Cooper, muestra una prevalencia de la BO confirmada histológicamente con un seguimiento medio de 18 meses del 18%. En 1996, se publica un artículo de la Universidad de Standford en el que se analizan 135 TCP y 61 TP. La supervivencia libre de BOS o BO era del 82, 59, 50, y 34% a 1, 2, 3 y 5 años después del TCP, y de 67, 47, 42 y 15% a 1, 2, 3 y 5 años en el TP.<sup>84</sup>

En los estudios de los años 90, el tiempo medio de aparición de la BO estaba alrededor del año postrasplante. Se apuntaba que a mayor tiempo de seguimiento, mayor era la prevalencia y el grado del BOS.<sup>85</sup>

En la época más reciente, el porcentaje de pacientes libres de BOS a los 5 años se sitúa en el 59% en la serie del grupo de Hannover en el año 2007.<sup>86</sup> En el registro internacional de la ISHLT del año 2010, con datos de 12.000 pacientes seguidos entre 1994 y 2009 condicionados a sobrevivir por lo menos 14 días, se desarrolló BOS en el 49% a los 5 años y en el 75% a los 10 años.<sup>15</sup>

A pesar de esta mejora, recientemente se ha publicado en Estados Unidos, la disminución de los días libres de BOS y una peor supervivencia a los 3 años relacionada con el BOS, a raíz de la introducción del mecanismo de puntuación que utilizan para la priorización de receptores (el *lung allocation score*, LAS).<sup>87</sup>

**Tabla II.** Disfunción crónica del injerto en el trasplante de órganos sólidos.

Órgano	Características patológicas	Incidencia a los 5 años del trasplante (%)
Hígado	Síndrome de desaparición de los conductos biliares	5
Riñón	Esclerosis glomerular/Atrofia tubular	30
Corazón	Esclerosis arterias coronarias	20
Pulmón	Bronquiolitis obliterante	50

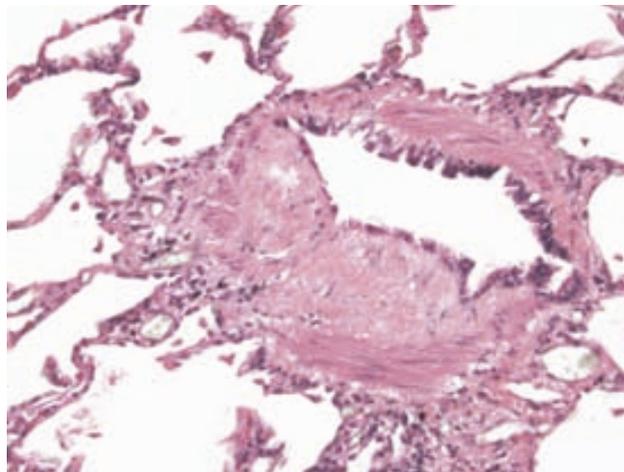
#### 1.12.4. HISTOLOGÍA

El rasgo patológico distintivo de la BO es una lesión inflamatoria centrada en los bronquiolos terminales y respiratorios. Es un requisito esencial para su diagnóstico la presencia de colágeno maduro. En una primera fase, se produce una lesión epitelial iniciada por una bronquiolitis linfocítica con ulceración de la mucosa. En el proceso de reparación cicatricial de la lesión inflamatoria, se obstruye total o parcialmente la luz del bronquiolo (Figura 5). La formación de colágeno puede ir acompañada de un infiltrado inflamatorio crónico con fibroblastos en proliferación y matriz extracelular en la submucosa.<sup>88</sup> El depósito de colágeno III y la relación del colágeno III sobre el colágeno I, están significativamente aumentados en los pacientes que desarrollan una BO.<sup>89</sup> La distribución de las lesiones es parcheada y heterogéneas en el estadio de la lesión, lo que explica la dificultad para su diagnóstico mediante la BTB. En una fase más avanzada, se produce una dilatación de los bronquiolos periféricos con ectasia y producción de tapones mucosos como se describe en las bronquiectasias cilíndricas.

En 1996, el grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura del rechazo en el TP, eliminó del consenso de 1990 la distinción entre obstrucción total y subtotal.<sup>90</sup> En 2007, se eliminó el término de activo o inactivo, por lo que actualmente solo se debe indicar en una BTB la ausencia (C0) o presencia (C1) de bronquiolitis obliterante.<sup>42</sup>

Al margen de las lesiones típicas de la BO, hay una gran variedad de hallazgos histopatológicos presentes en pulmones de pacientes fallecidos por una disfunción crónica del injerto.<sup>91</sup> Se pueden encontrar inclusiones de colesterol, fibrosis intersticial, aspergilosis invasiva o rechazo crónico vascular. La lesión crónica vascular consiste en una proliferación fibrosa y una esclerosis de la íntima vascular similar a la que ocurre en los injertos de otros órganos sólidos. Esto no es aplicable a las biopsias transbronquiales pero se puede aplicar a las abiertas.

La BONO, es una entidad clinicopatológica que también puede aparecer en pacientes con un TP. Se caracteriza por la formación de nódulos de tejido de granulación alrededor de las vías aéreas de pequeño tamaño. Esta lesión, puede ser el resultado de diferentes agresiones sobre el pulmón como un rechazo agudo, una infección o una aspiración.<sup>42</sup>



**Figura 5.** Bronquiolitis obliterante. Este bronquiolo muestra una fibrosis excéntrica de la submucosa asociado a un infiltrado mononuclear peribronquiolar. El epitelio aparece atenuado y la luz de la vía aérea distorsionada.

### 1.12.5. CLASIFICACIÓN

El término síndrome de bronquiolitis obliterante fue propuesto en 1993 por un comité de expertos ante las dificultades para el diagnóstico histológico de la BO.<sup>81</sup> Se definió BOS como la disminución mantenida del FEV<sub>1</sub> por debajo del 20% del valor basal, en ausencia de otras posibles causas como el rechazo agudo, infección o alteraciones de las anastomosis bronquiales. El cálculo del FEV<sub>1</sub> basal se realizaba con la media de las dos mejores cifras consecutivas obtenidas en los primeros meses postrasplante. Un paciente con función pulmonar estable tiene un estadio BOS 0. A medida que el FEV<sub>1</sub> disminuye sobre el basal, el estadio progresa de BOS1 a BOS3.

En el año 2001 se revisó la clasificación inicial (Tabla III).<sup>92</sup> Para el cálculo del FEV<sub>1</sub> basal se recomendaba utilizar las dos cifras más altas aunque no fueran consecutivas y poner la fecha basal en el momento de la primera. La aportación principal de esta nueva revisión fue la inclusión de una categoría que se denominó BOS potencial (BOS 0-p) para la detección precoz del BOS. Se utilizó una disminución del FEV<sub>1</sub> menor (10-15%) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>), porque se deteriora antes que el FEV<sub>1</sub> en pacientes con BOS. El BOS 0-p se definió por un descenso del FEV<sub>1</sub> entre el 10 y el 19% y/o una caída del FEF<sub>25-75</sub> igual o superior al 25% sobre el basal.

El BOS es un deterioro permanente por lo que debemos tener dos mediciones por debajo de la basal del FEV<sub>1</sub> y el FEF<sub>25-75</sub>, separadas por al menos 3 semanas, para clasificar a un paciente como BOS.

En la población infantil, se puede aplicar la misma clasificación pero utilizando los porcentajes previstos, por el crecimiento del pulmón y las vías aéreas que producen cambios en los valores absolutos.

**Tabla III.** Clasificación del BOS según la última revisión del año.

Grado	Definición
BOS 0	FEV <sub>1</sub> > 90% del basal y FEF <sub>25-75</sub> > 75% del basal
BOS 0-p	FEV <sub>1</sub> 81 - 90% del basal y/o FEF <sub>25-75</sub> ≤ 75% del basal
BOS 1	FEV <sub>1</sub> 66 – 80% del basal
BOS 2	FEV <sub>1</sub> 51 – 65% del basal
BOS 3	FEV <sub>1</sub> ≤ 50% del basal
a. Sin confirmación histológica; b. Con confirmación histológica	

BOS, síndrome de bronquiolitis obliterante; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF<sub>25-75</sub>, flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada.

La clasificación basada únicamente en la función pulmonar tiene problemas porque no se corresponde con un concepto taxonómico realista. No se fundamenta en el mecanismo patológico subyacente y esto plantea dudas a la hora de elegir el tratamiento adecuado en función del estadio. Se ha propuesto otro tipo de clasificación buscando la utilidad terapéutica.

El fallo del injerto pulmonar puede ser agudo (meses) o crónico (años). En el fallo agudo puede haber causas identificadas como infección, rechazo agudo, problemas de las anastomosis o disfunción diafragmática, que tienen tratamientos indicados. Cuando no se encuentre una causa, se denominará síndrome de la pérdida aguda de flujo aéreo. Lo más probable será que se trate de un fenómeno inmunológico como el rechazo agudo, la bronquiolitis obliterante activa o la bronquiolitis linfocítica que pueden responder un cambio del tratamiento inmunosupresor. Paralelamente, el síndrome de la pérdida crónica del flujo aéreo se puede desarrollar por diferentes causas como la bronquiolitis obliterante, alteraciones en el pulmón nativo, un proceso restrictivo o mecanismos anormales de la pared torácica. En este caso de pérdida crónica de la función pulmonar, el tratamiento inmunosupresor agresivo no tiene sentido.<sup>93</sup>

En los últimos años, se han descrito variantes de la disfunción crónica del injerto que difieren del fenotipo clásico del BOS, y que ponen de manifiesto la heterogeneidad de esta entidad. Se pueden diferenciar dos tipos en función de la velocidad de inicio del BOS, agudo o crónico.<sup>94</sup> Cuando el inicio es agudo con una caída brusca del FEV<sub>1</sub>, se relaciona frecuentemente con episodios de rechazo agudo en los 6 primeros meses, el BOS suele estar precedido de algún evento agudo (rechazo o infección) y el pronóstico es peor. La causa de muerte más frecuente en este tipo es la bronquiolitis obliterante.

Se pueden clasificar los subtipos de BOS en función de la respuesta que presenten a la azitromicina.<sup>95, 96</sup> En el estudio de Jens Gottlieb y cols<sup>95</sup>, el 30% de los pacientes con BOS respondían al tratamiento con azitromicina, y son aquellos que tienen neutrofilia en el lavado broncoalveolar (BAL). Una proporción de neutrófilos en el BAL por debajo del 20% tiene un valor predictivo negativo de respuesta a la azitromicina de 0,91.

El grupo de Lovaina, utilizando este mismo criterio de respuesta a los macrólidos, distingue entre el subtipo de BOS neutrofílico reversible (nBOS o NRAD) y el fibroproliferativo (fBOS).<sup>96</sup> Una neutrofilia en el BAL superior al 15% en ausencia de infección, marca un fenotipo diferente de BOS de tipo inflamatorio que es reversible. Esto va en contra de la definición clásica del BOS, en la que se exige una irreversibilidad de la caída del FEV<sub>1</sub>. Ambos subtipos se pueden dar en un mismo paciente. Es un proceso evolutivo que va desde la aparición de lesiones inflamatorias activas (nBOS) hasta las lesiones fibrosas activas o inactivas (fBOS). El tiempo de inicio del nBOS es más temprano y la evolución más lenta que el fBOS. El fBOS presenta un comienzo brusco, que se asemeja al fenotipo de inicio agudo que describía Jackson CH.<sup>94</sup> En la radiología, en el nBOS se ven más bronquiectasias y tapones mucosos, y en el fBOS más atrapamiento aéreo y consolidación. Existen diferencias también en el perfil proteico del BAL en estos dos subtipos de BOS, mostrando la existencia de diferencias fisiopatológicas.<sup>97</sup> Las proteínas inflamatorias (IL-8, RANTES), de matriz extracelular (TIMP-1, MMP-8, MMP-9) y factores de crecimiento (HGF) están sobreexpresadas en el grupo de nBOS frente al fBOS. Las diferencias en la expresión proteica que se encuentran

---

entre los pacientes con DCI y sin ella, son a expensas del fenotipo nBOS que muestra un perfil inflamatorio.<sup>98</sup>

Otra clasificación de subtipos del BOS es la que distingue entre el BOS puramente obstructivo o el restrictivo, en función del patrón de alteración ventilatoria.<sup>99, 100</sup> El fenotipo restrictivo del BOS puede sospecharse inicialmente por la aparición de opacidades intersticiales periféricas en los lóbulos superiores.<sup>101, 102</sup> Estas lesiones evolucionan hacia un patrón radiológico típico de fibrosis con bronquiectasias por tracción, imágenes en panal de abeja y distorsión del parénquima. La alteración de estos pacientes en las pruebas de función respiratoria es de predominio restrictivo.

En el artículo de James P. Woodrow y cols<sup>99</sup>, dividen a los pacientes con BOS (FEV<sub>1</sub> menor del 20% del basal) en BOS restrictivo (RBOS), si hay una caída de la capacidad vital forzada (FVC) mayor o igual al 20% de la basal, o BOS obstructivo (OBOS). En un 56% de los pacientes se observó el subtipo OBOS. No encontraron diferencias en el tiempo de inicio del BOS o en la supervivencia entre los dos grupos, y aunque los pacientes con RBOS tenían una caída mayor del FEV<sub>1</sub> en el momento del diagnóstico del BOS, la evolución posterior de la función pulmonar fue similar.

El grupo de Toronto obtiene resultados contradictorios.<sup>100</sup> Definen el síndrome restrictivo del injerto (RAS), aquel en el que se produce una caída mayor del 90% de la capacidad pulmonar total (TLC) sobre la basal, en los pacientes que cumplen el criterio de BOS (FEV<sub>1</sub> menor del 80% del basal). Para el diagnóstico de BOS puro los pacientes deben tener una TLC por encima del 90% de la basal. En el análisis anatomopatológico, los pacientes con RAS presentaron mayor alteración fibrótica y proliferación de miofibroblastos en la periferia comparado con el BOS. El 40% de los del grupo RAS mostraron fibrosis en lóbulos superiores. El 25-35% de los pacientes con DCI presentaron en algún momento de la evolución el fenotipo RAS. La supervivencia del RAS es significativamente menor (541 días de supervivencia mediana después del inicio de la DCI frente a 1.421 en el BOS), resultando esta variante un factor de riesgo independiente de mortalidad.

### 1.12.6. PATOGÉNESIS

La DCI es el resultado de múltiples insultos sobre el pulmón trasplantado, de origen inmunológico y no inmunológico, que desembocan en la BO o algunas de sus variantes. La teoría de la respuesta a la lesión ha sido expuesta como explicación del rechazo crónico en el riñón.<sup>103</sup> Las diferentes lesiones que acontecen en la evolución posterior al trasplante (isquemia, toxinas, rechazo), producen una lesión y una respuesta inflamatoria. Esta respuesta aumentará y perpetuará la lesión, porque aumenta la expresión de las moléculas MHC y con ello la presentación de antígenos y la activación de la respuesta inmune.

En el caso del pulmón, además de este mecanismo, la lesión e inflamación de las células epiteliales y de las estructuras subepiteliales de la pequeña vía aérea, da lugar a una respuesta en forma de fibrosis excesiva por una regeneración ineficaz y una formación de tejido aberrante que obstruye la luz del bronquiolo.<sup>104</sup> Se producen mecanismos celulares de respuesta que desarrollan una BO, independientemente del origen inicial de la lesión.<sup>82</sup>

De la experiencia acumulada de la experimentación animal y en humanos, se deduce que todo comienza con los fenómenos inmunológicos y no inmunológicos, y la lesión del epitelio de la vía aérea. Se produce un flujo masivo de células inflamatorias a través de la membrana basal fragmentada, activándose la inmunidad innata y posteriormente la adaptativa, por la interacción con las células dendríticas y los linfocitos T y B. La secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, TNF) y quimioquinas (IL-8, RANTES, MCP-1) por las células epiteliales, los linfocitos T, los macrófagos activados y las células de músculo liso, contribuyen a la inflamación. Los macrófagos segregan citoquinas profibróticas que atraen fibroblastos, los cuales producen matriz extracelular y proliferación de células de músculo liso.

Los fenómenos no inmunológicos, pueden desencadenar estos mecanismos inmunológicos, a través de la sobreexpresión de antígenos HLA y por activación de las células dendríticas. Este hecho está limitado en el tiempo y localización en el pulmón, lo que puede explicar la heterogeneidad de las

lesiones de la BO.<sup>105</sup> El epitelio bronquial solo expresa constitutivamente moléculas HLA de clase I, pero estímulos como la isquemia-reperfusión o infecciones virales, pueden inducir la expresión de los antígenos HLA de clase II.<sup>106</sup>

Uno de los procesos que se postula como nexo de unión entre la lesión epitelial y la fibrosis del bronquiolo es la transición mesenquimal del epitelio (EMT).<sup>107</sup> Esta transición consiste en la transformación de las células epiteliales a fibroblastos. Estos fibroblastos son una de las fuentes de formación de los miofibroblastos, un tipo celular esencial en los efectos negativos que se producen en la reparación de un daño tisular.<sup>108</sup> El fibroblasto tiene poco contacto con la matriz extracelular y su producción de proteínas para esta matriz es reducida. El miofibroblasto por el contrario, cuando se produce la lesión epitelial en el caso de la BO, adquirirá nuevas funciones necesarias para la reparación de los tejidos. Este hecho puede resultar contraproducente y generar una cantidad excesiva de matriz extracelular. El reclutamiento y activación de miofibroblastos marcará si se produce una reparación adecuada o si se avanza hacia un estado de fibrosis patológica.

En este proceso de remodelación tisular tiene un papel central un conjunto de enzimas denominadas metaloproteinasas de la matriz (MMP). Manipulando la función de estas enzimas con un inhibidor como el SC080, se puede alterar el mecanismo de la fibrosis incluso cuando ésta ya está establecida, y la obstrucción de la vía aérea es completa.<sup>109</sup> Este hallazgo de M. Sato y cols abre la puerta al descubrimiento de nuevos tratamientos que actúen en la fase final de la BO.

El estímulo que inicia el fenómeno de la fibrosis en la BO en el TP puede ser alogénico, pero parece que el fenómeno de remodelación continúa su marcha de forma independiente.

La remodelación vascular bronquial puede contribuir también a la obstrucción al flujo aéreo que se produce en el BOS.<sup>110</sup> En el período inicial del trasplante se producen fenómenos de isquemia como la isquemia caliente, la desvascularización bronquial o el daño microvascular de la pequeña vía aérea.

Estos fenómenos, pueden provocar posteriormente un estímulo de la angiogénesis a través del factor de crecimiento vascular (VEGF). Además, la hipoxia que se produce en las diferentes complicaciones respiratorias, puede aumentar los niveles de óxido nítrico y provocar una vasodilatación e inicio de la angiogénesis.

La vascularización global de la submucosa bronquial de los injertos pulmonares, es mayor que en los pulmones normales, y se ha demostrado que en los pacientes con BOS, a menor porcentaje de FEV<sub>1</sub> mayor es el tamaño medio de los vasos de la submucosa bronquial. Esto indica que la proliferación o dilatación de la vasculatura de la submucosa de los bronquiolos puede contribuir a la limitación del flujo aéreo en el BOS.<sup>111</sup>

#### 1.12.7. FACTORES DE RIESGO

Los factores implicados en el desarrollo de la DCI pueden ser de tipo inmunológico, dependientes de aloantígenos, o no inmunológicos.<sup>82, 104, 112-115</sup>

##### 1.12.7.1. Factores inmunodependientes

Los episodios de rechazo agudo han sido identificados como factores de riesgo independientes de DCI en múltiples ocasiones. Los primeros estudios daban importancia al número y severidad de los rechazos.<sup>30, 84, 116-119</sup> El riesgo de BOS era significativo cuando el número de rechazos agudos era mayor de tres<sup>30, 116</sup> y el grado A2 o superior.<sup>30</sup> Los episodios tardíos, a partir de los 3 meses, incrementaban el riesgo de BOS independientemente de otros factores.<sup>117</sup> De acuerdo con estos resultados, Van den Berg y cols encontraron un riesgo relativo (RR) de BOS de 1,04 por cada día que transcurría entre el trasplante y el episodio de rechazo agudo. Además de la incidencia de BOS, el número de rechazos superior o igual a A2, puede predecir la severidad del BOS.<sup>119</sup>

En estudios más recientes, se ha puesto de manifiesto la importancia de los rechazos mínimos (A1) para la aparición de BOS.<sup>32, 120</sup> En uno de estos dos

estudios del grupo de St. Louis, la presencia de rechazos A1 era un factor de riesgo independiente de la compatibilidad HLA, la neumonitis por citomegalovirus (CMV) o de la patología de base, para cualquier grado de BOS.<sup>120</sup> En el otro estudio, hallaron que los pacientes con un episodio único de rechazo A1, tenían un riesgo significativo de desarrollar BOS 1 y 2, independientemente de si este rechazo era temprano o tardío, o si era clínico o asintomático.<sup>32</sup> En el momento del rechazo agudo, se liberan productos solubles del HLA del donante. La capacidad de liberación de estas sustancias, es también un factor de riesgo de BOS y de pérdida del injerto.<sup>121</sup>

La bronquiolitis linfocítica (BL), es la inflamación de la pequeña vía aérea y se distingue por un infiltrado mononuclear en la submucosa del epitelio respiratorio.<sup>42</sup> Puede presentarse en ausencia de los infiltrados perivasculares del rechazo agudo y es necesario descartar la presencia de infección para su diagnóstico. Esta entidad se ha relacionado también con la DCI, incluso en ausencia de rechazo agudo vascular.<sup>122-124</sup> La incidencia de BO puede aumentar en función del grado de la BL.<sup>123</sup> En el trabajo de Allan R Glanville y cols la severidad de la BL era factor de riesgo independiente de BOS y de muerte, con un RR de 1,62 y 1,36 respectivamente.

Las diferentes líneas de investigación sugieren que el sistema HLA tiene un papel importante en la patogénesis de la DCI. En cuanto a la compatibilidad HLA entre el donante y receptor los resultados son controvertidos. Hay estudios que no encuentran diferencias significativas en el desarrollo de BOS en función de las incompatibilidades HLA,<sup>84, 116, 125</sup> y otros que sí las encuentran en el número total o de clase I,<sup>119, 126</sup> en el *locus A*,<sup>117, 127, 128</sup> en el *locus B*,<sup>30</sup> o en el *locus DR*.<sup>118</sup>

Las expresión de las moléculas HLA está aumentada en las células endoteliales y epiteliales en los pulmones con BO, lo que indica que el estímulo antigénico del sistema HLA parece estar implicado en estos pacientes.<sup>129, 130</sup> La sobreexpresión del HLA I en el epitelio bronquial parece ser más importante en el desarrollo del BOS y puede detectarse en el primer año de evolución del trasplante.<sup>131</sup>

Las células tienen un papel importante en la relación entre el HLA y la DCI. Se ha comprobado, que en paciente con BOS existe un incremento en el BAL de linfocitos que reaccionan contra antígenos HLA de clase I y II específicos del donante.<sup>132</sup> Las células dendríticas son otro tipo celular fundamental en la respuesta alógena. Son las células presentadoras de antígenos más potentes, y se ha visto que en biopsias endobronquiales, su número es significativamente mayor en pacientes trasplantados con BOS comparado con pacientes con una función pulmonar estable.<sup>133</sup>

La presencia de anticuerpos preformados contra las moléculas HLA se ha asociado también con el BOS. El PRA (*panel reactive antibody*) es una prueba de linfocitotoxicidad dependiente del complemento que tiene el objetivo de detectar anticuerpos contra los antígenos más comunes del HLA para medir la sensibilización de los receptores antes del trasplante. Un PRA mayor del 10% es factor de riesgo significativo para BOS.<sup>30, 134</sup>

La formación de anticuerpos dirigidos contra el sistema HLA en el periodo postrasplante, también predispone una DCI.<sup>135-139</sup> La detección de estos anticuerpos precede al diagnóstico de BOS y el aumento título se correlaciona con el descenso del FEV1.<sup>135</sup> Además de estar implicados en el desarrollo de BOS, la presencia anticuerpos anti-HLA confiere peor pronóstico a los pacientes.<sup>136</sup> El mecanismo etiopatogénico por el que pueden contribuir al BOS, es la activación de la proliferación celular que producen los anticuerpos al unirse a las moléculas HLA de clase I del epitelio respiratorio.<sup>140</sup> Las defensinas, que son péptidos producidos por los neutrófilos y las células epiteliales, tienen un efecto sinérgico con los anticuerpos en esta activación.<sup>137</sup>

No obstante, una proporción importante de pacientes son diagnosticados de un rechazo crónico en ausencia de anticuerpos anti-HLA. En muchos de éstos, se ha propuesto la implicación de anticuerpos contra antígenos propios como la  $\alpha$ -1-tubulina (proteína de superficie de las células epiteliales bronquiales) o el colágeno V.<sup>141</sup> Los anticuerpos dirigidos contra la  $\alpha$ -1-tubulina pueden activar genes clave de la cascada fibroproliferativa que conduce a la formación de la BO. La autoinmunidad contra el colágeno V, dirigida por la IL-17, también tiene un papel importante en su patogénesis. La

---

respuesta autoinmune puede estar relacionada con la aloinmunidad.<sup>142</sup> Esta puede exponer los antígenos propios al sistema inmune y éste activarse en su contra. En el estudio de Deepti Saini y cols<sup>142</sup> un 16% de pacientes con BOS y negatividad para anticuerpos anti-HLA donante específicos, tenían anticuerpos contra la  $\alpha$ -1-tubulina o el colágeno V. Este hallazgo sugiere que hay otros mecanismos diferentes a la inmunidad dirigida contra el donante que pueden activar la autoinmunidad, como la disfunción primaria del injerto, el reflujo gastroesofágico o las infecciones virales.

#### 1.12.7.2. Factores inmunoindependientes

El pulmón está expuesto a múltiples agentes nocivos como sustancias irritantes, bacterias o virus. Estos agentes pueden tener una acción mecánica directa con el epitelio o con las células fagocitarias. Se liberan mediadores inflamatorios por medio de las células epiteliales o las células del sistema inmune innato, lo cual pondrá en marcha la inmunidad adaptativa y los múltiples mecanismos que favorecen el desarrollo de la DCI pulmonar.<sup>105</sup>

La infección por CMV y la incompatibilidad entre serologías CMV donante-receptor (donante seropositivo y receptor seronegativo, D+/R-) se ha asociado al BOS.<sup>30, 143</sup> El CMV produce lesión del injerto por invasión directa y activación de la inflamación. Estimula la producción de citoquinas como la IL-6 y el TNF, y los mediadores profibróticos como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformador  $\beta$ . Añadido a esto, el CMV es capaz de inducir la expresión del HLA de clase I y clase II, y producir péptidos que simulan las moléculas HLA.<sup>144</sup>

La neumonitis CMV, definida como la asociación de clínica de infección y evidencia del virus en sangre, BAL o biopsia, se ha descrito como factor de riesgo de BOS y BO.<sup>117</sup> Hay algunos autores que han hallado un efecto potenciador de la infección CMV sobre otros factores<sup>84</sup> o una asociación débil de la incompatibilidad de serologías.<sup>116</sup> Por el contrario, en otros estudios no se ha encontrado asociación.<sup>145-147</sup> Estas diferencias pueden ser debidas a las

diferentes estrategias de profilaxis del CMV utilizadas en los diferentes estudios o épocas.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir en los grupos con serologías de riesgo (D+/R- y D±/R+), ha demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de BOS, disminuyendo hasta en un 15% la incidencia acumulada a los 3 años.<sup>147-149</sup> En el estudio de Monforte y cols el valganciclovir oral mejoraba la incidencia de BOS en el primer año postrasplante comparado con el ganciclovir oral.<sup>150</sup> Actualmente, en grupos de riesgo de infección CMV, la profilaxis de un año con valganciclovir se considera la más efectiva para prevenir eventos relacionados con el CMV.<sup>151</sup> Cuando se produce una neumonitis por CMV diagnosticada por BTB, a pesar de la profilaxis, se incrementa significativamente el riesgo de BOS, independientemente del grupo serológico de riesgo con un índice (*Hazard ratio*, HR) de 2.<sup>152</sup>

Hay evidencias que indican que otros tipos de infecciones virales respiratorias participan en DCI. Tanto los virus como la BO afectan a la pequeña vía aérea.<sup>153</sup> Uno de los primeros estudios que apuntaban en esta dirección, fue el de Hohlfeld y cols en el que se relacionaba la predilección estacional del comienzo del BOS con picos de incidencia de determinados virus como la gripe, el virus respiratorio sincitial o el adenovirus.<sup>154</sup> El grupo de la Universidad de Duke, publicó 3 casos de neumonitis por virus de la gripe tras un TP, en los cuales se produjo un BOS rápidamente progresivo tras la resolución del cuadro viral.<sup>155</sup> Se proponen dos hipótesis sobre el mecanismo patogénico que une la neumonitis y el BOS. Uno es la activación de la inmunidad celular como respuesta a la infección y otro es el efecto citopático directo del virus sobre el epitelio alveolar y bronquial. En otro estudio prospectivo hallaron mayor riesgo de BOS en los pacientes con clínica de infección viral del tracto respiratorio. Entre los que presentaron BOS se identificaron en muestras nasales y orofaríngeas, coronavirus, rinovirus y virus de la gripe.<sup>156</sup> Otros virus como el metapneumovirus o el virus respiratorio sincitial (VRS) pueden causar disfunción aguda del injerto, pero tras el tratamiento con ribavirina endovenosa solo algunos casos de VRS evolucionan hacia BOS.<sup>157</sup>

---

Las infecciones bacterianas también se asocian a la DCI. La colonización por *Pseudomonas* es un factor de riesgo de BOS en pacientes con FQ. En este grupo de pacientes, se ha visto una asociación significativa entre los días de inicio de la colonización y el diagnóstico del BOS.<sup>158</sup>

La colonización por *Aspergillus* se ha descrito también como factor independiente de BOS analizada como variable dependiente del tiempo y aumenta la mortalidad debida al BOS.<sup>159</sup>

El reflujo gastroesofágico (RGE) puede contribuir a la DCI por medio de lesiones de origen químico sobre el epitelio respiratorio. El RGE es común después de un TP por las lesiones quirúrgicas del nervio vago y por la gastroparesia inducida por fármacos. La denervación aferente de las vías aéreas disminuye la tos crónica y favorece la aspiración de contenido gástrico.<sup>160</sup>

La detección de alteraciones del pH esofágico o la presencia de ácidos biliares en el BAL se correlaciona con la disminución del tiempo libre de BOS. La relación entre el reflujo biliar y el BOS se refleja en el aumento en el BAL de células inflamatorias como los neutrófilos o interleuquinas como la IL-8.<sup>161</sup> Además, se ha descrito la asociación entre la presencia de niveles altos de ácidos biliares en el BAL y la colonización por *Pseudomona aeruginosa*, así como la asociación entre estos dos factores y una inflamación neutrofílica mediada por IL-8 de la vía aérea que puede ser precursora del BOS.<sup>162</sup>

El grupo de Newcastle, aporta otra evidencia a favor de la importancia de la aspiración gástrica en el trasplante de pulmón.<sup>163</sup> Encontraron valores elevados de pepsina en el BAL de pacientes trasplantados en comparación con controles sanos. Los pacientes con valores máximos fueron aquellos que presentaban rechazo agudo A2 o superior.

Se han reportado incrementos muy importantes en la función pulmonar en pacientes con BOS y RGE tras la realización de una funduplicatura gástrica.<sup>164</sup> En la publicación de Davis y cols en pacientes estudiados con pH esofágico de 24 horas para el diagnóstico del RGE, el 76% de los que

presentaban criterios de BOS mostraron valores de pH anormales.<sup>165</sup> En 26 pacientes con diagnóstico de BOS y RGE se realizó funduplicatura. Se consiguió un incremento medio del FEV1 del 24%, y el 77% de los pacientes con BOS 1 regresaron a valores de FEV1 normales a los 6 meses. Sin embargo, cuando la funduplicatura se realiza tardíamente, después de los 2 años del trasplante, no se consiguen incrementos significativos de la función pulmonar.<sup>166</sup> Por esta razón, el grupo de Duke aboga por la realización de la funduplicatura precoz (antes de los 90 días postrasplante) para aumentar el tiempo libre de BOS y evitar que se produzcan lesiones irreversibles.<sup>167</sup>

La disfunción primaria del injerto (DPI) es un fenómeno de origen no inmunológico que puede causar una DCI. Se ha relacionado con diferentes eventos que se suceden en el proceso del trasplante como la muerte cerebral del donante, la preservación del órgano, la isquemia, el implante y la reperfusión del injerto.<sup>114</sup> Es una lesión aguda pulmonar que ocurre durante las primeras 48 horas postoperatorias y que se suele resolver en la primera semana. Un grupo de trabajo de la ISHLT estableció una gradación de 1 a 3 en función de la severidad de la hipoxemia, medida con la relación entre la PaO<sub>2</sub> y la FiO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>).<sup>168</sup>

En un estudio reciente del grupo de St. Louis, observaron que la DPI era un factor de riesgo de BOS grado 1 independiente del rechazo agudo, la bronquiolitis linfocítica y las infecciones virales.<sup>169</sup> Hallaron una relación directa entre la severidad de la DPI y el BOS grado 1, con un RR de 2,61 para el grado 3 de la DPI. Este mismo grupo ha propuesto que el nexo de unión entre la DPI y la DCI es la activación de la aloinmunidad contra el donante producida por el fenómeno inflamatorio de la DPI.<sup>170</sup> En los pacientes que presentaban DPI en el postoperatorio, se observaban niveles superiores de mediadores inflamatorios, una producción significativamente mayor de anticuerpos anti-HLA clase II y aumento de linfocitos T CD4 específicos contra moléculas HLA II del donante.

La DPI puede ser también el paso intermedio entre la autoinmunidad y el BOS. En el estudio de Bharat y cols los pacientes con anticuerpos contra

---

antígenos propios (colágeno I y V,  $\alpha$ -1-tubulina) previos al trasplante, tienen mayor riesgo de DPI y sucesivamente de desarrollar BOS a largo plazo.<sup>171</sup>

Recientemente se han implicado factores del donante en la presencia de BOS a los 5 años. En un estudio basado en datos de 7.000 pacientes del registro nacional americano de la UNOS (*United Network for Organ Sharing*), la hiperoxia, el tabaquismo y la edad mayor de 60 años en el donante, fueron factores de riesgo significativos en el análisis multivariante.<sup>172</sup> El papel de otros factores como el tiempo de isquemia, la incompatibilidad de sexo donante-receptor y el tipo de procedimiento quirúrgico es controvertido.<sup>115</sup>

#### 1.12.8. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVOLUCIÓN

Los síntomas asociados a la DCI son inespecíficos. El síntoma más común es la tos y la disnea de esfuerzo evolutiva. En la mayoría de los casos, el deterioro funcional precede a los síntomas.

El tiempo de inicio y el curso clínico son muy variables y marcan diferentes formas clínicas del BOS. La DCI puede comenzar de forma insidiosa con una caída lenta de la función pulmonar a lo largo de los meses o años, o de forma abrupta con una evolución rápida del descenso del FEV<sub>1</sub>. En la serie de Jackson y cols los pacientes con una caída lineal de la función pulmonar, presentaban un descenso medio de 3,7% del FEV<sub>1</sub> por año. La mediana de tiempo entre el trasplante y el inicio de BOS era de 99 meses. En los pacientes con un BOS de inicio brusco, se producía una caída del 34% de media del FEV<sub>1</sub>, con una mediana de tiempo previo al BOS de 52 meses.<sup>94</sup>

En el estudio de Lama y cols<sup>173</sup> definen el BOS de inicio temprano el que ocurre en los dos primeros años y el de curso rápido el que presenta un descenso del FEV<sub>1</sub> mayor del 20% en los 6 meses previos al diagnóstico del BOS. Los pacientes con el tipo de BOS de inicio temprano y evolución rápida, tienen un peor pronóstico, con un menor FEV<sub>1</sub> en el momento del inicio del BOS, una mayor caída en los primeros 6 meses de evolución y un peor FEV<sub>1</sub> a

los 2 años. El sexo femenino y el diagnóstico pretrasplante de fibrosis se asociaban a una peor evolución del BOS en los primeros 6 meses.

El grupo de la Universidad de Duke, también identificó el BOS de inicio temprano como un factor de mal pronóstico, con un HR de éxitus de 10 por cada año entre el trasplante y el inicio del BOS.<sup>174</sup> Con un seguimiento medio de 5,8 años, el 51% de los pacientes con BOS fallecían, frente al 22% en los que no presentaban BOS. El grado en el momento del diagnóstico de BOS también afecta a la evolución. Cuando el grado de inicio es 2 o 3, la mortalidad aumenta significativamente. Las causas principales de muerte en los pacientes con BOS son la insuficiencia respiratoria (58%), las infecciones (23%), las enfermedades malignas (8%) y causas cardíacas (4%).

#### 1.12.9. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del BOS como manifestación clínica de la DCI, se determina por una caída mantenida (más de 3 semanas) del FEV<sub>1</sub> del 20% o mayor sobre el FEV<sub>1</sub> basal, en ausencia de factores causantes de alteración de la función pulmonar como estenosis bronquial, infecciones respiratorias o rechazo agudo.<sup>92</sup> La función basal se calcula realizando la media de las dos mejores mediciones del FEV<sub>1</sub> postrasplante separadas por más de 3 semanas.

En el año 2001, en la revisión de los criterios para el diagnóstico del BOS, se incluyó una categoría denominada BOS 0 potencial (BOS 0-p) con la intención de diagnosticar precozmente el BOS.<sup>92</sup> El BOS 0-p se define con un FEV<sub>1</sub> entre el 81 y el 90% sobre el basal o un FEF<sub>25-75</sub> igual o menor del 75% del basal. Hay dos estudios que analizan la capacidad del criterio BOS 0-p para predecir el desarrollo de BOS1. En la serie de Hachem y cols<sup>175</sup> seleccionando los trasplante bipulmonares, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del BOS 0-p con el criterio del FEV<sub>1</sub> es 74, 86, 79 y 82% respectivamente. Con el FEF<sub>25-75</sub> estos valores son 78, 44, 52 y 72%. En el estudio de Lama y cols<sup>176</sup> utilizando trasplantes unipulmonares y una técnica estadística diferente, Kaplan-Meier, hallaron

---

también un poder predictivo mayor del FEV<sub>1</sub> sobre el FEF<sub>25-75</sub>. La predicción era mejor en las patologías restrictivas indicando que el pulmón nativo en los trasplantes unilaterales, interfiere en la habilidad diagnóstica de los criterios basados en pruebas funcionales.

Las lesiones de la BO son parcheadas por lo que la BTB como método diagnóstico tiene muy bajo rendimiento.<sup>114</sup> En estudios previos al establecimiento de los criterios clínicos para el diagnóstico de BOS, la sensibilidad de la BTB para el diagnóstico de BO estaba entre el 17 y el 38%.<sup>177</sup> Debido a esta baja sensibilidad, se recomienda utilizar los criterios clínicos de función pulmonar del BOS para el diagnóstico y monitorización del rechazo crónico de la vía aérea, en lugar de la BTB.<sup>42</sup>

El BAL permite el estudio de células y marcadores moleculares en las secreciones bronquiales. A partir de los 6 meses postrasplante, la neutrofilia en el BAL en ausencia de infección es sugestiva de BOS.<sup>114</sup> Una neutrofilia mayor del 3% tiene una sensibilidad para BOS de 87% y una especificidad de 77,6%.<sup>178</sup> La neutrofilia, tanto en la fracción bronquial como en la alveolar del BAL, es factor pronóstico de BO en el primer año.<sup>179</sup> Cuando la neutrofilia supera el 15-20% se define un fenotipo de DCI de comportamiento clínico diferente.<sup>97</sup> Otras células como los eosinófilos también están aumentados en el BAL de los pacientes con BO.<sup>179</sup>

Los linfocitos tienen un papel clave en la aloinmunidad de la DCI. El número total de linfocitos en el BAL puede predecir la BO al año.<sup>179</sup> Se ha hallado un incremento de linfocitos T activados con el fenotipo CD4+CD25+ en el BAL de pacientes con BOS comparado con pacientes trasplantados con función pulmonar estable.<sup>179</sup> Los linfocitos CD4+ FoxP3+ son linfocitos reguladores con fenotipo supresor importantes en la homeostasis de las células T para evitar la autoinmunidad. En pacientes estables, se ha visto que el porcentaje de este tipo celular es mayor que en los pacientes con BOS.<sup>180</sup>

Existen múltiples marcadores moleculares que se alteran en el BOS como los antioxidantes, TGF- $\beta$ , óxido nítrico, quimioquinas, factor de crecimiento del endotelio vascular o IFN- $\gamma$ .<sup>181</sup> Los valores elevados en el BAL

de dos interleuquinas importantes en los mecanismos de inflamación, la IL-6 y la IL-8, también se asocian al BOS.<sup>178, 179</sup> La presencia de ácidos biliares en el BAL también sugiere la existencia de BOS.<sup>97</sup>

Las células obtenidas en el BAL, permiten realizar la técnica del microarray. Esta técnica detecta los RNAm de miles de genes a partir de pocas células y muestra un patrón de expresión genético propio de la DCI.<sup>182</sup>

El aire exhalado y el condensado de aire exhalado son métodos que también han demostrado ser útiles en el diagnóstico precoz de BOS. El óxido nítrico exhalado (eNO) y el monóxido de carbono exhalado (eCO) son marcadores de inflamación que asocian a la neutrofilia y por consiguiente, al BOS. La pendiente de la curva alveolar del Helio en una respiración estudia la heterogeneidad de la ventilación y aumenta meses antes de la aparición del BOS. En el estudio de Van Muylem y cols hallaron una sensibilidad mayor para BOS con la prueba del Helio.<sup>183</sup> Los VPN para estos 3 biomarcadores eran altos (entre 80 y 90% para BOS 0-p y BOS1) pero la especificidad y los valores predictivos positivos eran bajos. La alteración de estos marcadores precedía el diagnóstico clínico de BOS en 69-164 días. En el trabajo de Neurhor y cols el eNO es capaz de predecir el desarrollo de BOS y la evolución desfavorable en los pacientes ya diagnosticados de BOS.<sup>184</sup> Observaron un VPN para BOS de 96,9%.

El pH ácido en el condensado del aire exhalado puede indicar la existencia de inflamación en la vía aérea y ser un marcador de BOS. Los resultados publicados hasta el momento son contradictorios. El grupo de Lovaina encontró una reducción significativa del pH del condensado del aire exhalado en los pacientes con BOS y una correlación con el grado de BOS,<sup>185</sup> mientras Soter y cols no hallaron tales diferencias.<sup>186</sup>

El TC de alta resolución puede orientar en el diagnóstico de la DCI. En los pacientes con BOS se puede observar atrapamiento aéreo, patrón en mosaico, bronquiectasias y engrosamiento de la pared bronquial.<sup>114</sup> El TC realizado en espiración puede revelar un atrapamiento aéreo no detectado en inspiración. El hallazgo con mejor rendimiento diagnóstico es el atrapamiento

---

aéreo que alcanza una sensibilidad del 50% y una especificidad del 80% para el diagnóstico de BOS en la serie del grupo de Toronto.<sup>187</sup> Los autores concluyen que el TC de alta resolución no es un buen método para la detección precoz de la DCI.

Además, es útil también en la diferenciación del fenotipo restrictivo de la DCI, cuando se observan infiltrados intersticiales de predominio en lóbulos superiores.<sup>101, 102</sup> Recientemente, se ha observado que el TC puede diferenciar el subtipo de BOS neutrofílico que responde a la azitromicina, por la presencia aumentada de anomalías centrolobulillares. En estos pacientes, todas las alteraciones del TC como las dilataciones bronquiales, el atrapamiento aéreo, el engrosamiento de la pared bronquial, las lesiones en vidrio esmerilado o las anomalías centrolobulillares, mejoran con la azitromicina.<sup>188</sup> Por último, el TC puede ser de utilidad para descartar otras causas de una caída del FEV<sub>1</sub> junto a la fibrobroncoscopia.

#### 1.12.10. TRATAMIENTO

El tratamiento de la DCI una vez establecida es generalmente inefectivo, por lo que las medidas dirigidas a evitar los factores de riesgo tendrán un mayor beneficio.

El aumento de la inmunosupresión o el cambio de régimen inmunosupresor con el objetivo de disminuir uno de los factores de riesgo más importantes, el rechazo agudo, se ha utilizado como tratamiento del BOS. El máximo beneficio que se consigue habitualmente es una estabilización de la función pulmonar. Hay pocos estudios en este sentido, con pocos pacientes y retrospectivos, lo que hace difícil el asegurar la eficacia de estas estrategias.<sup>115</sup> Se han publicado buenos resultados con la conversión de ciclosporina a tacrolimus, observándose un mantenimiento de la función pulmonar con la detención de la caída del FEV<sub>1</sub>.<sup>189, 190</sup>

Los anticalcineurínicos son efectivos en la inhibición de los linfocitos T de reconocimiento directo, mecanismo implicado en el rechazo agudo. Por el

contrario, no son tan eficaces en la supresión de los linfocitos T que intervienen en la vía indirecta, que es la que prevalece en la patogénesis del rechazo crónico.<sup>170</sup> Además, una inmunosupresión excesiva puede aumentar la toxicidad y el riesgo de infecciones, empeorando el pronóstico de la DCI.

El everolimus, es un inhibidor de la señal de proliferación con propiedades inmunosupresoras que se ha postulado como un agente útil contra la BO. En un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego comparando el everolimus contra la azatiporina, hallaron una reducción de la pérdida de eficacia del tratamiento inmunosupresor en el grupo de everolimus en el primer año. La pérdida de eficacia se definía como una caída mayor del 15% del FEV<sub>1</sub> basal, la pérdida del injerto o la muerte.<sup>191</sup>

La terapia de inducción con agentes inmunomoduladores como la ATG, el basiliximab o el daclizumab, puede reducir la incidencia de BOS a través de su efecto preventivo sobre el rechazo agudo.<sup>50-52</sup> Recientemente se ha reportado una mejoría del tiempo libre de BOS en pacientes en los que se realizaba inducción con alemtuzumab, con el 54% de pacientes libres de BOS a los 5 años.<sup>192</sup>

Los macrólidos, y en concreto la azitromicina, han mostrado resultados esperanzadores en el tratamiento de la DCI. La azitromicina, tiene efecto antiinflamatorio, antimicrobiano y activador de la motilidad intestinal. Puede inhibir la inflamación mediada por la IL-8, suprimir infecciones y prevenir el RGE, todos ellos factores implicados en el desarrollo de BOS. En el primer estudio piloto de Gerhardt y cols se observó una mejoría media del 17% del FEV<sub>1</sub> en 5 pacientes con BOS que realizaron tratamiento con azitromicina.<sup>193</sup> En el año 2008, el grupo de Hannover publicó sus resultados con 81 pacientes con BOS, incluido el estadio BOS 0-p. El 30% obtuvo una mejoría del FEV<sub>1</sub> mayor del 10% a los 6 meses del tratamiento con 250 mg al día de azitromicina 3 veces por semana.<sup>95</sup> La mayoría de respondedores lo hacían en los 3 primeros meses y presentaban neutrofilia en el BAL.

A continuación, se publicaron dos estudios retrospectivos con resultados positivos en el tratamiento del BOS establecido con azitromicina.<sup>194, 195</sup> En el

---

primero,<sup>194</sup> con 179 pacientes con BOS1 o superior divididos en función de si recibieron azitromicina o no, hallaron una disminución significativa de la mortalidad cuando se introducía el tratamiento en el BOS1 previo al desarrollo de BOS2. En el segundo,<sup>195</sup> sobre 107 pacientes diagnosticados por lo menos de un BOS 0-p, se consiguió un aumento mayor del 10% del FEV1 durante los 3-6 meses posteriores al tratamiento en el 40% de los pacientes tratados con azitromicina. El 33% de los respondedores recurrieron y desarrollaron BOS, con una mediana de 620 días desde el inicio del tratamiento. La neutrofilia en el BAL se correlacionaba significativamente con la respuesta a la azitromicina, y ésta disminuía en el BAL realizado a los 3-6 meses.

En el año 2011, se ha publicado el primer ensayo clínico aleatorizado comparando azitromicina y placebo en la prevención del BOS con 40 y 43 pacientes en cada grupo.<sup>196</sup> El 44,2% presentó BOS a los 2 años en el grupo placebo frente al 12,5% en el grupo azitromicina. El tiempo libre de BOS en el grupo tratado era significativamente mayor. Por lo tanto, la azitromicina ha demostrado su eficacia tanto en el tratamiento del BOS establecido como en la profilaxis.

Otros macrólidos como la claritromicina no han mostrado capacidad para retrasar la aparición de BOS o mejorar la supervivencia.<sup>197</sup> El grupo de Lovaina, ha realizado recientemente un estudio piloto con el montelukast (un antagonista del receptor de los leucotrienos), en 11 pacientes diagnosticados de BOS y con neutrofilia menor del 15%, en el que ha observado una reducción de la caída del FEV<sub>1</sub> de 112±26 mililitros al mes a 13±13.<sup>198</sup>

Las estatinas tienen un efecto inmunomodulador que resulta beneficioso para la prevención del rechazo. En un estudio retrospectivo el grupo tratado con estatinas por hiperlipidemia no presentaba BOS al primer año frente a un 37% el grupo control, y la supervivencia a los 6 años era del 91% frente al 54%.<sup>199</sup> Uno de los mecanismos propuestos que ha sido descubierto in vitro, es la inhibición de la liberación de mediadores neutrofílicos y de remodelación que produce la simvastatina.<sup>200</sup>

La fotoféresis extracorpórea consiste en una inmunomodulación por medio de luz ultravioleta, aplicada en presencia de un psoraleno, a la sangre del paciente una vez extraída del cuerpo. Produce una apoptosis de los leucocitos, cambios en las células dendríticas y en la producción de citoquinas y la inducción de células T reguladoras. Morrell y cols publicaron sus resultados con 60 pacientes con BOS tratados con fotoféresis.<sup>201</sup> Se produjo una reducción de la caída del FEV<sub>1</sub> de 116 ml por mes a 28,9 ml. El 25% de los pacientes mejoró el FEV<sub>1</sub> con un incremento medio de 20 ml por mes.

La irradiación linfática total (ILT) consiste en irradiar las áreas principales de tejido linfático (bazo, paraaórtica, manto superior, inguinal y femoral) para interferir en la respuesta alogénica y producir una inmunosupresión intensa. En el estudio de Fisher y cols la caída del FEV<sub>1</sub> pasó de 122,7 ml por mes a 25 ml de media en 27 pacientes con la ILT.<sup>202</sup>

En los pacientes con BOS y diagnóstico de RGE, la funduplicatura gástrica (Nissen) es un tratamiento indicado que puede mejorar la evolución de la función pulmonar.<sup>164-167</sup>

Existen otros tratamientos farmacológicos, como la Pirfenidona, que tiene acción antifibrótica y que pueden tener su papel en la prevención de los fenómenos proliferativos que ocurren en la DCI.<sup>203</sup>

Por último, el retrasplante se reserva como última opción en el tratamiento de la DCI. Los resultados a corto plazo son peores pero una vez superado el postoperatorio la supervivencia a largo plazo puede ser similar a la obtenida en el primer trasplante.<sup>204</sup> Actualmente, el 1-2% de los trasplantes realizados anualmente son retrasplantes.<sup>15</sup> La selección de los receptores debe ser muy cuidadosa y debemos valorar la oferta de donantes de la región en la que nos encontramos.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La DCI es reconocida como la mayor complicación y la principal causa de muerte en el trasplante de pulmón.<sup>15</sup> La frecuencia de esta complicación es alta, se presenta en el 49% de los pacientes a los 5 años y en el 75% a los 10 años, y a partir del primer año postrasplante es responsable de un tercio de los fallecimientos. Estas cifras no han variado significativamente en los últimos años por lo que supone aun, un grave problema que afecta a la supervivencia y a la calidad de vida de estos pacientes.<sup>15</sup>

El sistema HLA en su conjunto, está implicado en los fenómenos inmunológicos que contribuyen al desarrollo del rechazo crónico,<sup>22</sup> y éste a su vez, es parte fundamental de la DCI. La incompatibilidad HLA entre el donante y el receptor puede favorecer los mecanismos inmunológicos alogénicos que participan en el rechazo del órgano, pero los resultados referentes a la influencia de la compatibilidad HLA en la aparición de DCI son controvertidos.<sup>84, 116-119, 125, 126</sup>

Actualmente, debido a las dificultades logísticas y al reducido tiempo de isquemia tolerado por el pulmón, la compatibilidad HLA no se tiene en cuenta de forma prospectiva para la selección de los donantes. Sin embargo, el estudio retrospectivo de la compatibilidad HLA podría ser útil para orientar la terapia inmunosupresora<sup>118</sup> o para diseñar la estrategia de vigilancia de las diferentes complicaciones que se han identificado como factores de riesgo de la DCI.

En los últimos años, se está extendiendo la utilización de la técnica de la perfusión ex vivo pulmonar como método de preservación y optimización de los órganos en el TP.<sup>205-208</sup> Esta técnica, al margen de otras posibles aplicaciones, podría alargar sustancialmente el tiempo de preservación de modo que permitiera la realización de un estudio prospectivo de la compatibilidad HLA de forma segura.

Por lo tanto, creemos que es fundamental analizar el impacto que tiene la compatibilidad HLA en la incidencia de la DCI pulmonar en nuestro medio, y por consiguiente la influencia que tiene en los resultados globales a largo plazo en el TP. De este modo, podremos valorar la necesidad de considerar la compatibilidad HLA prospectivamente o de ajustar la conducta terapéutica o de seguimiento en función del número de incompatibilidades HLA que detectemos retrospectivamente.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos del presente estudio son los siguientes:

1. Evaluar las condiciones de compatibilidad de los antígenos principales del sistema HLA, en las que se realiza el TP en nuestro medio.
2. Realizar un análisis descriptivo actualizado de la disfunción crónica del injerto pulmonar.
3. Evaluar el impacto que tiene la disfunción crónica del injerto en los resultados a largo plazo del TP en nuestro medio.
4. Analizar la influencia de la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor sobre el desarrollo de la disfunción crónica del injerto pulmonar.
5. Analizar la influencia de la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes a los que se realiza un TP.



# 4. MÉTODOS

## 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo consiste en un estudio observacional retrospectivo de los factores de riesgo implicados en la disfunción crónica del injerto en el TP, entre los que se incluye la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor. Se ha realizado una revisión de todas las historias clínicas de los pacientes y de las plantillas estandarizadas de recogida de datos del seguimiento en busca de las variables incluidas en el estudio.

## 4.2. PACIENTES

### 4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La cohorte que se ha utilizado para el estudio incluye todos los pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Vall d'Hebron entre enero del 1997 hasta diciembre de 2007. En este período se han realizado 335 trasplantes pulmonares en nuestro centro. Se ha escogido este año de inicio de la cohorte, eliminando los primeros años entre 1990 y 1997, para evitar el período de la curva de aprendizaje del programa. El año 1997 fue además, el primero en el que se superó la cifra de 20 trasplantes al año, considerada como límite a partir del cual el volumen del centro deja de ser factor de riesgo de mortalidad.

Se han revisado los controles de los pacientes hasta diciembre de 2010, por lo que el tiempo mínimo de seguimiento posible, en caso de no haber fallecido antes, es de 3 años. Consideramos que es un tiempo adecuado para realizar un análisis fiable de la incidencia de la DCI y la evolución a largo plazo.

#### 4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se han excluido del análisis global los siguientes pacientes:

- Pacientes pediátricos (30). Con el objetivo de homogeneizar la muestra se han excluido los trasplantes realizados durante este periodo en la población pediátrica (menores de 18 años).
- Retrasplantes (2). Se han excluido los retrasplantes por ser un tipo de trasplante que difiere significativamente en el riesgo quirúrgico y en la posibilidad de presentar sensibilización inmunológica.

En el análisis descriptivo de la compatibilidad HLA se han excluido los siguientes pacientes:

- Pacientes que carecían de los datos completos del tipaje HLA en el donante o en el receptor (84). Se han incluido 219 pacientes para estudiar las condiciones de compatibilidad HLA en las que se realiza el TP y su influencia sobre la supervivencia global.

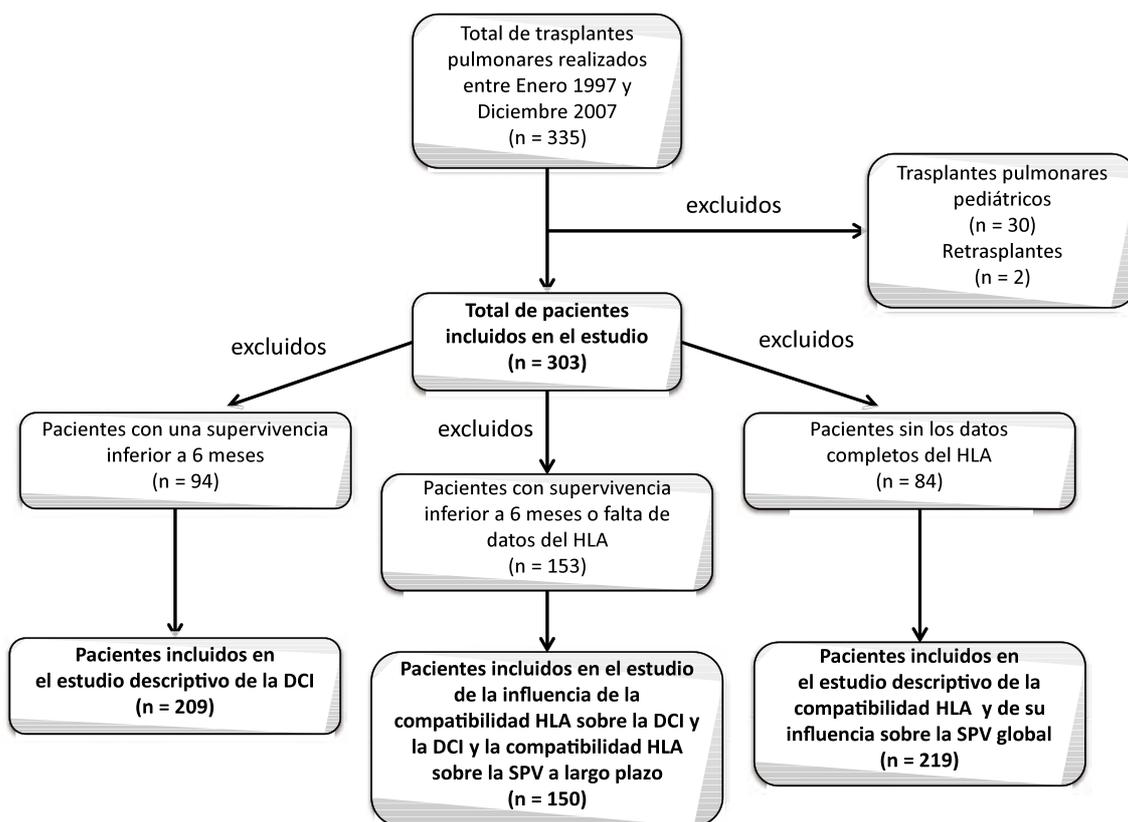
En el análisis descriptivo de la DCI se han excluido los siguientes pacientes:

- Pacientes con supervivencia inferior a 6 meses (94). De esta forma, se ha tratado de disminuir el sesgo producido por una mortalidad temprana. Se han incluido 209 pacientes con el objetivo de describir el fenómeno de la DCI.

En el análisis de la influencia de la compatibilidad HLA sobre la DCI y los análisis de la influencia de la DCI y la compatibilidad HLA sobre la supervivencia a largo plazo, se han excluido los siguientes pacientes:

- Pacientes con ausencia de datos del tipaje HLA y con una supervivencia inferior a 6 meses (153). El estudio de la relación entre la compatibilidad HLA entre el donante y el receptor y la DCI es el objetivo central de este trabajo, por lo que hemos seleccionado para este análisis los 150 pacientes que tienen todos los datos completos de los tipajes HLA y una supervivencia mínima de 6 meses para estudiar con mayor

fiabilidad la DCI (Figura 6). Los análisis de factores de riesgo de mortalidad a largo plazo se han realizado también con este grupo de pacientes, por lo que los cálculos de supervivencia serán condicionados a superar los 6 meses de seguimiento postrasplante.



**Figura 6.** Pacientes incluidos en los estudios descriptivos de la disfunción crónica del injerto (DCI) y la compatibilidad HLA, la influencia de la compatibilidad HLA sobre la DCI y la influencia de la DCI y la compatibilidad HLA sobre la SPV a largo plazo.

#### 4.3. EXTRACCIÓN Y PRESERVACIÓN

La extracción pulmonar se ha realizado siguiendo la misma técnica quirúrgica en todos los trasplantes de la cohorte. En todas las extracciones se ha realizado perfusión pulmonar anterógrada y retrógrada. Previo a la perfusión anterógrada, se administra 0,5 mg de Epoprostenol sódico (Flolan®) directamente en la arteria pulmonar, para vasodilatar la circulación pulmonar e inhibir la agregación plaquetar. La preservación se realizó en la primera época (1997-2002) con una solución con alto contenido en potasio (Euro-Collins®), y

a partir del 2002 con una solución con dextrano y pobre en potasio (Perfadex®).

#### **4.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

La técnica quirúrgica ha sido básicamente la misma en todos los trasplantes. Los trasplantes unipulmonares se han realizado por toracotomía anterior o posterolateral y los trasplantes bipulmonares secuenciales por toracotomía anterior bilateral con esternotomía transversa.

En primer lugar, se realiza la anastomosis bronquial termino-terminal con puntos sueltos en la parte cartilaginosa y sutura continua o discontinua en la parte membranosa. Se utiliza material bioabsorbible, un copolímero de poliglactina 910 trenzado (Vycril® 3-0) hasta el año 2000 y a partir de ese año se empezó a utilizar el mismo material pero con estructura monofilamento (Monocryl® 3-0). Tras la anastomosis bronquial se realiza la anastomosis arterial mediante sutura continua con material sintético de polipropileno monofilamento e irreabsorbible (Prolene® 4-0). Por último, se realiza la anastomosis del rodete de la aurícula izquierda conteniendo las 2 venas de cada pulmón, mediante sutura continua con polipropileno (Prolene® 3-0). Una vez finalizadas las anastomosis se procede a la reperfusión del injerto, realizando deaireación y limpieza del líquido de preservación por la aurícula izquierda. Antes de la reperfusión de cada pulmón se administra una dosis de 500 mg de metilprednisolona endovenosa. Finalmente, se procede a la reexpansión pulmonar.

La circulación extracorpórea solo se utiliza en caso de inestabilidad respiratoria o hemodinámica, o dificultades técnicas que impidan el implante pulmonar.

---

#### **4.5. CUIDADOS POSTOPERATORIOS**

Los cuidados postoperatorios de los pacientes trasplantados se han llevado a cabo por los departamentos de Medicina Intensiva, Cirugía Torácica y Neumología, con el apoyo de otros servicios colaboradores como el servicio de Enfermedades Infecciosas, Microbiología, Anatomía Patológica, Inmunología, Radiología y Fisioterapia. El postoperatorio inmediato ha tenido lugar en la UCI, a la cual los pacientes llegaban intubados y con asistencia ventilatoria mecánica. Tras el destete de la ventilación mecánica, el postoperatorio continuaba en la planta de hospitalización hasta el alta definitiva a domicilio. Los controles ambulatorios se han realizado en la consulta externa de nuestro centro.

#### **4.6. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN**

El régimen de inmunosupresión ha consistido en una triple terapia con corticoesteroides, un anticalcineurínico (ciclosporina o tacrolimus) y un antimetabólico (azatioprina o micofenolato mofetil). Hasta el año 2005, la combinación de mantenimiento más utilizada fue la formada por ciclosporina y azatioprina, pero a partir de ese año se realizó un cambio en el protocolo y el tratamiento inmunosupresor de elección paso a ser tacrolimus y micofenolato mofetil.

El tratamiento con ciclosporina se iniciaba el primer día postrasplante por vía endovenosa y se ajustaba la dosis para mantener niveles entre 200 y 300 ng/ml. Posteriormente, se realizaba el cambio a vía oral cuando tolerara la ingesta. A largo plazo el objetivo eran niveles entre 100 y 200 ng/ml. En los casos en los que se utilizaba el tacrolimus, empezaba también la administración por sonda nasogástrica el primer día del postoperatorio. Se ajustaba la dosis en función de los niveles sanguíneos valle con el objetivo de mantenerlos entre 8 y 15 ng/ml en el postoperatorio. A largo plazo el objetivo eran niveles entre 5 y 10 ng/ml.

La dosis de azatioprina era de 1-3 mg/kg/día dependiendo del recuento total de leucocitos, que no debía estar por debajo de  $4 \times 10^9/l$ , y la administración comenzaba la segunda semana postoperatoria. El micofenolato mofetil se administraba también a partir de la segunda semana, a dosis de 1-3 g/día dividida en dos tomas, manteniendo niveles entre 2 y 4  $\mu g/ml$  y los leucocitos totales por encima de  $4 \times 10^9/l$ .

Las dos primeras dosis de metilprednisolona se administraban en el quirófano a dosis de 500 mg antes de la perfusión de cada pulmón. Posteriormente se administraban 375 mg el primer día y pauta descendente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg/día el resto de la vida.

El sirolimus y el everolimus han sido utilizados como terapia de rescate en la disfunción crónica del injerto, en el rechazo agudo refractario o como sustituto de otros agentes inmunosupresores en caso de reacciones adversas.

El régimen inmunosupresor habitual no ha incluido la terapia de inducción con anticuerpos poli o monoclonales. El tratamiento con globulina antitimocítica o basiliximab se ha utilizado en casos aislados como sustituto de otro fármaco inmunosupresor en caso de efectos secundarios o como tratamiento del rechazo agudo refractario.

Los episodios de rechazo agudo se han tratado con bolos de 5-10 mg/kg IV tres días consecutivos. En caso de la persistencia de signos de rechazo agudo, se repetían los bolos de metilprednisolona y posteriormente, si no se resolvía el cuadro, se recurría a los anticuerpos monoclonales o a la plasmaféresis en caso de existir indicios de rechazo mediado por anticuerpos.

#### **4.7. PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA**

La profilaxis antiinfecciosa se ha realizado mediante una triple terapia con antibacterianos, antifúngicos y antivirales.

---

Los pacientes que no presentaban enfermedad séptica previa a la intervención, recibían antibacterianos de amplio espectro durante 5 días, habitualmente con amoxicilina-clavulánico (2 g cada 8 horas IV) y aztreonam (1 g cada 8 horas IV). En los pacientes con enfermedad séptica preoperatoria, se realizaba tratamiento antibiótico basado en los gérmenes aislados en los últimos cultivos. El tratamiento antibiótico y su duración, se ajustaba posteriormente en función de los cultivos obtenidos de los pulmones del donante y del receptor. Todos los pacientes recibieron profilaxis con cotrimoxazol para el *Pneumocystis jirovecii* (400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim) desde el momento en el que toleraron la ingesta oral. La profilaxis con isoniazida se realizaba en aquellos pacientes con infección por tuberculosis demostrada por un test del derivado proteico positivo (PPD +).

La profilaxis antifúngica para el *Aspergillus* se ha realizado durante todo el periodo del estudio con anfotericina B nebulizada desde el primer día del postoperatorio. Hasta julio del año 2003, se utilizó la anfotericina B desoxicolato, con una pauta de 6 mg (6ml) cada 8 horas durante los primeros 120 días postrasplate, y posteriormente una dosis al día el resto de la vida. A partir de julio de 2003, se sustituyó por la anfotericina B liposomal que se administraba en dosis de 25 mg (6 ml) 3 veces por semana los primeros 60 días postrasplante, 25 mg cada semana entre los días 60 y 180 y 25 mg cada 2 semanas a partir de los 180 días de forma indefinida.

La profilaxis para el CMV se ha realizado mediante el ganciclovir o el valganciclovir. Hasta marzo de 2003 la profilaxis se realizó con ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg/12h durante los primeros 21 días del postoperatorio y posteriormente con 3g/día de ganciclovir vía oral hasta los 120 días en los pacientes con riesgo de infección por CMV intermedio o bajo, y hasta los 240 días en los de alto riesgo (donante seropositivo y receptor seronegativo). A partir de marzo de 2003, comenzó la profilaxis con valganciclovir oral. En los primeros días del postoperatorio se administraba una dosis de 5mg/kg/12h de ganciclovir IV y posteriormente 900 mg/día de valganciclovir oral cuando toleraban la ingesta. La dosis se ajustaba en función del aclaramiento de creatinina y se reducía si el recuento leucocitario total se situaba por debajo de

$4 \times 10^9/L$ . La duración de la profilaxis fue la misma que en la primera época, 120 o 240 días en función del grupo de riesgo. En el año 2007, se amplió la duración de la profilaxis a un año en los pacientes de alto riesgo (D+ / R-).

#### **4.8. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO**

En la fase previa al trasplante, se realizó una evaluación completa a todos los pacientes incluyendo, además del estudio de la función pulmonar, el estudio de la función cardíaca, renal y hepática entre otras. Se obtuvieron muestras respiratorias para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, para decidir el tipo de trasplante (unilateral o bilateral), realizar un tratamiento erradicador o ajustar la profilaxis en el postoperatorio. Tras completar esta evaluación, se discutió cada caso en un comité multidisciplinar formado por miembros de los servicios de cirugía torácica, anestesiología, neumología, medicina intensiva, enfermedades infecciosas y enfermería, para decidir la inclusión o exclusión de cada paciente en la lista de espera de TP.

El día de la intervención, se obtuvieron muestras de las secreciones bronquiales de los pulmones del donante antes de ser implantados, y de los pulmones del receptor una vez extraídos. Se realizaron cultivos para bacterias, micobacterias y hongos, para ajustar el tratamiento antibiótico postoperatorio.

Posteriormente durante el ingreso hospitalario, se realizaron controles rutinarios mediante analíticas sanguíneas generales y control de la antigenemia del CMV semanalmente, niveles de inmunosupresión cada 2 días, radiografías de tórax y cultivos de secreciones respiratorias. Previo al alta hospitalaria, se solicitó una TC torácica, una gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, una espirometría simple y una fibrobroncoscopia de control para la revisión de las suturas, obtener muestras de secreciones respiratorias y realizar una biopsia transbronquial.

Después del alta hospitalaria, los pacientes fueron seguidos regularmente en la consulta externa de nuestro centro. La frecuencia de las visitas podía variar en función de las diferentes complicaciones surgidas en los pacientes. La cadencia básica fue cada 1-2 semanas durante los primeros 6

---

meses, cada 2-4 semanas entre los 6 meses y el año, y a partir del primer año cada 2-3 meses sin superar los 4 meses entre dos visitas. En cada visita se solicitaba una analítica sanguínea general con niveles de inmunosupresores, antigenemia o PCR del CMV en sangre y una espirometría simple. Las muestras respiratorias para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos, se obtenían en caso de presentar el paciente expectoración o en caso de indicación de fibrobroncoscopia. Se investigaba en cada control en consulta externa la presencia de efectos adversos relacionados con la medicación inmunosupresora o la profilaxis antiinfecciosa.

El programa de vigilancia de la infección por CMV seguía un esquema similar al de las visitas en consulta externa. Hasta el año 2005 la monitorización de la viremia por CMV se realizaba mediante la prueba de antigenemia pp65, que consiste en la detección por inmunofluorescencia de la fosfoproteína de 65 kD (pp65) en los leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica.<sup>209</sup> A partir del año 2005, se generalizó en nuestro centro la utilización del método molecular cuantitativo para la detección de secuencias de ADN del CMV por la técnica de la PCR. Los controles para la detección de viremia por CMV se han solicitado cada 1-2 semanas hasta el día 180 y cada 2-4 semanas hasta el primer año. El tratamiento anticipado en caso de viremia se ha realizado a partir de las 10 células/100.000 leucocitos polimorfonucleares en la prueba de la antigenemia pp65. Se ha administrado ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg/12h o valganciclovir oral a dosis de 900 mg/12h a partir del año 2003, durante 2-3 semanas.

En todos los pacientes en los que era posible, se ha realizado una fibrobroncoscopia de vigilancia entre la cuarta y sexta semana postrasplante, habitualmente previo al alta hospitalaria. Además, se realizaba una fibrobroncoscopia siempre que tuviera una indicación clínica por insuficiencia respiratoria no explicada por alguna causa, disminución de los valores de la espirometría no justificada o sospecha de enfermedad pulmonar o bronquial. En cada fibrobroncoscopia se han obtenido siempre muestras de aspirado bronquial y lavado broncoalveolar para examen celular, tinciones de Gram y de bacilos ácido-alcohol resistentes, y cultivos de bacterias, micobacterias,

hongos, *Legionella* spp y CMV. Así mismo, se obtenían biopsias transbronquiales para el estudio anatomopatológico y realizar tinciones de inmunohistoquímica.

#### 4.9. ESTUDIO DE LA COMPATIBILIDAD HLA

En el estudio de la compatibilidad HLA se han utilizado los antígenos de histocompatibilidad de clase I (*locus* A y B) y los de clase II (*locus* DR) que son los que se contemplan habitualmente en el trasplante de órgano sólido por ser los más polimórficos y los que más pueden diferir entre el donante y el receptor.<sup>67</sup>

Los antígenos HLA del receptor se han estudiado en el laboratorio de inmunología del Hospital Vall d'Hebron. La tipificación del HLA de clase I se ha realizado mediante la técnica serológica de linfocitotoxicidad, utilizando linfocitos T purificados. En el caso de la presencia de un homocigoto para un *locus* (mismo alelo en los dos haplotipos) o de obtener un resultado incierto, se completaba el estudio con el método molecular de la PCR-SSP. La tipificación del HLA de clase II se ha realizado por el método molecular de la PCR-SSOP.

Los antígenos HLA del donante se han estudiado en su mayoría en el Hospital Clinic de Barcelona. La tipificación HLA de clase I también se ha realizado mediante técnicas serológicas y moleculares por la PCR-SSP. La tipificación HLA de clase II en el donante se ha realizado por la técnica molecular de la PCR-SSP.

En la comparación de las tipificaciones del HLA del donante y del receptor, se ha utilizado la resolución de nivel antigénico y se han tenido en cuenta las especificidades *broad*, que constituyen el nivel jerárquico más alto de los grupos antigénicos. Una incompatibilidad HLA se ha definido como la presencia de un antígeno HLA-A, HLA-B o HLA-DR en el donante que no se encuentra en el receptor. Teniendo en cuenta que se heredan dos alelos por cada *locus* (A, B y DR), se pueden tener entre cero incompatibilidades HLA, si los seis antígenos son iguales en el donante y en el receptor, y seis

incompatibilidades, si los seis antígenos del donante son diferentes a los del receptor. En el caso de no hallarse un antígeno específico en un *locus* concreto del HLA, la causa más probable es que se trate de un homocigoto para ese locus, es decir, que los dos antígenos sean iguales.<sup>210</sup> Por lo tanto, en estos casos se ha considerado que los dos alelos del *locus* eran el mismo, asignando dos incompatibilidades si el receptor carecía de ese antígeno presente en el donante o cero incompatibilidades si estaba presente en su tipificación HLA.

Para el análisis de la influencia de la compatibilidad HLA sobre la DCI y la supervivencia global, además del número de incompatibilidades totales, se ha creado una variable categórica dividiendo los pacientes en HLA compatibles (2, 3 y 4 incompatibilidades) y HLA incompatibles (5 y 6 incompatibilidades). Se han escogido estos grupos de acuerdo a la frecuencia del número de incompatibilidades encontrada en la serie de pacientes. En el análisis individual de cada locus HLA, se han categorizado los pacientes en 0 y 1 incompatibilidades por una parte, frente a 2 incompatibilidades.

#### **4.10. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO**

La disfunción crónica del injerto pulmonar se ha diagnosticado en base al funcionalismo pulmonar, de acuerdo a los criterios del consenso del año 2001 de la ISHLT.<sup>92</sup> La DCI se ha definido como una disminución permanente del FEV<sub>1</sub> igual o mayor del 80% con respecto al valor basal, una vez descartadas otras posibles causas de alteración de los valores espirométricos como complicaciones del injerto o factores que afectan al pulmón nativo en los trasplantes unilaterales.

Las complicaciones del injerto que más frecuentemente pueden alterar el FEV<sub>1</sub> son el rechazo agudo, la infección respiratoria, una complicación bronquial o la recurrencia de la enfermedad de base. En caso de aparecer alguna de estas complicaciones, no se ha diagnosticado una DCI hasta considerar que la situación clínica aguda estaba superada y que la complicación estaba tratada correctamente. Las complicaciones en el pulmón nativo que afectan al FEV<sub>1</sub> como la hiperinsuflación y la progresión de la

enfermedad en la EPOC, o la infección, se han descartado también antes de diagnosticar la DCI.

Para considerar la caída del  $FEV_1$  como permanente, se ha exigido la existencia de al menos, dos valores del  $FEV_1$  disminuidos separados por un mínimo de 3 semanas. Los valores del  $FEF_{25-75}$  también debían estar disminuidos de forma constante para confirmar el diagnóstico de DCI.

El valor del  $FEV_1$  basal se ha obtenido realizando la media de los dos máximos valores durante toda la evolución postrasplante separados entre sí por un mínimo de 3 semanas. Se ha elegido el momento del  $FEV_1$  basal la fecha del primer valor utilizado para realizar el cálculo. Para el cálculo del  $FEF_{25-75}$  basal se han escogido los valores correspondientes a las pruebas funcionales en el momento del  $FEV_1$  basal.

Para el cálculo del porcentaje de la disminución del  $FEV_1$  sobre el basal, se han utilizado los valores absolutos para evitar los problemas que supone la ausencia de una tabla universal para el cálculo de los porcentajes previstos. Se han establecido los tres grados principales del BOS propuestos en el consenso de la ISHLT.<sup>92</sup> El BOS1 cuando el  $FEV_1$  está entre el 66% y el 80% del valor basal, BOS2 cuando está entre el 51% y el 65% y el BOS3 cuando es el 50% o inferior.

No se ha exigido la confirmación histológica para el diagnóstico de la DCI pero se han recogido todos los casos en los que la alteración del  $FEV_1$  se ha acompañado de hallazgos anatomopatológicos compatibles con una bronquiolitis obliterante, la lesión característica de la DCI.

#### **4.11. VARIABLES DEL ESTUDIO**

Las variables recogidas en el estudio tienen como objetivo la descripción general de la población estudiada, la descripción de la compatibilidad HLA y de la DCI, y controlar la confusión de la relación entre el grado de compatibilidad HLA y la DCI. Las variables se agrupan en factores no inmunológicos relacionados con el donante, el receptor, el acto quirúrgico del trasplante y la

---

evolución postoperatoria, las infecciones, la función pulmonar y los factores inmunológicos entre los que se encuentra la compatibilidad HLA.

Las variables relacionadas con el donante son las siguientes:

- Edad del donante en años cumplidos en el momento de la donación.
- Sexo del donante.
- Causa de muerte del donante. Se han considerado el traumatismo craneoencefálico (TCE), el accidente cerebrovascular (ACV), el tumor cerebral, la anoxia y otras, como causas de muerte encefálica del donante.
- La PaO<sub>2</sub> del donante con una FiO<sub>2</sub> de 1 y una PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O previa al inicio de la extracción.

Las variables relacionadas con el receptor son las siguientes:

- Edad del receptor en años cumplidos en el momento del trasplante.
- Sexo del receptor.
- Patología de base del receptor que originó la indicación del TP. Se han agrupado en las siguientes categorías: EPOC, fibrosis pulmonar, bronquiectasias (exceptuando las originadas por fibrosis quística), fibrosis quística, hipertensión pulmonar, linfangioleiomiomatosis, bronquiolitis obliterante, histiocitosis X y otras.

Las variables relacionadas con el acto quirúrgico del trasplante y la evolución postoperatoria son las siguientes:

- Época del trasplante. Periodo de tiempo en el que se realizó el trasplante. Se ha dividido el tiempo en 2 épocas, desde 1997 hasta 2002 y desde 2003 hasta 2007.
- Tipo de trasplante. Se han escogido 2 categorías, unilateral o bilateral.

- Tiempo de isquemia. Se ha tenido en cuenta el tiempo de isquemia total fría y caliente, del último pulmón implantado desde el clampaje en la extracción hasta la reperusión del injerto.
- Circulación extracorpórea (CEC). Se ha categorizado en función de la utilización o no de la circulación extracorpórea en el acto quirúrgico del implante pulmonar.
- Disfunción primaria del injerto (DPI). Se ha considerado la existencia de DPI cuando el paciente presentaba un grado 3 de DPI de acuerdo a los criterios del consenso de la ISHLT, una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menor de 200 mmHg e infiltrados radiológicos compatibles en los primeros 3 días del postoperatorio.<sup>168</sup>
- Días de ventilación mecánica (VM). Los días transcurridos desde el día del trasplante hasta el día en el que se retiró completamente el soporte ventilatorio.
- Días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los días transcurridos desde el día del trasplante hasta el día del alta de la UCI.
- Días de hospitalización. Los días transcurridos desde el día del trasplante hasta el día del alta hospitalaria a domicilio.

Las variables relacionadas con las infecciones son las siguientes:

- Infección por CMV. Se ha considerado infección por CMV la replicación del virus en la sangre detectada por antigenemia positiva por la prueba pp65, cultivo shell vial positivo o un número mayor de 500 copias en la PCR, a pesar de la ausencia de síntomas.<sup>150, 211</sup> Se ha creado una variable categórica en función de la ausencia de infección por CMV o la presencia de uno o más de un episodio de infección por CMV.
- Neumonitis por CMV. Se ha considerado neumonitis por CMV los casos en los que se ha demostrado la presencia del CMV en el tejido pulmonar (BTB) o en el líquido alveolar (BAL) por los diferentes métodos como cultivo, inmunohistoquímica o PCR, junto a una clínica compatible con

---

fiebre, disnea, hipoxemia, leucopenia, trombocitopenia o infiltrados radiológicos sugestivos de infección pulmonar vírica.<sup>150, 211</sup> Para el análisis de factores de riesgo se han considerado los episodios de neumonitis durante el primer año postrasplante.

- Combinaciones de serologías CMV entre donante y receptor. Las 4 categorías posibles son: D+ / R+, D- / R-, D+ / R- y D- / R+.

Las variables relacionadas con la función pulmonar son las siguientes:

- FEV<sub>1</sub> pretrasplante. Es el FEV1 previo al trasplante medido en la evaluación preoperatoria. Se expresa en volumen absoluto en litros y el porcentaje sobre el teórico.
- FEV<sub>1</sub> postoperatorio basal. Es el FEV1 máximo alcanzado en la evolución postoperatoria, calculado con la media de los dos máximos valores separados por al menos 3 semanas. Se expresa en volumen absoluto en litros y el porcentaje sobre el teórico.
- FEF<sub>25-75</sub> pretrasplante. Es el FEF<sub>25-75</sub> previo al trasplante medido en la evaluación preoperatoria. Se expresa en litros por segundo y el porcentaje sobre el teórico.
- FEF<sub>25-75</sub> postoperatorio basal. Es el FEF<sub>25-75</sub> en el momento de la función pulmonar basal postrasplante medida con el FEV<sub>1</sub>. Se expresa en litros por segundo y el porcentaje sobre el teórico.

Los factores inmunológicos exceptuando la compatibilidad HLA son los siguientes:

- Rechazo agudo. Presencia de uno o más episodios de rechazo agudo diagnosticado histológicamente mediante BTB, por la presencia de un infiltrado mononuclear perivascular e intersticial.<sup>42</sup>
- Número de rechazos agudos en el primer año. Número total de episodios de rechazo agudo diagnosticados histológicamente durante el primer año postrasplante.

- Grado más alto de rechazo agudo. El grado histológico de rechazo agudo máximo diagnosticado durante la evolución postrasplante. Se han utilizado los grados de la revisión de la ISHLT del año 2007 (A0 ausencia de rechazo agudo, A1-mínimo, A2-leve, A3-moderado y A4-severo).<sup>42</sup>
- Suma de grados de rechazo agudo en el primer año. La suma de todos los grados de los episodios de rechazo agudo diagnosticados histológicamente durante el primer año.
- Rechazo agudo tardío. Presencia de uno o más episodios de rechazo agudo diagnosticado histológicamente ocurrido después del primer año postrasplante.
- Bronquiolitis linfocítica. Presencia de un infiltrado de células mononucleares en la submucosa del bronquiolo en la biopsia transbronquial.<sup>42</sup>
- Prueba de linfocitotoxicidad cruzada (*crossmatch*). Resultado de la prueba (positivo o negativo) realizada en el momento del trasplante en la que se enfrentan linfocitos del donante con suero del receptor. La prueba será positiva cuando en el receptor se encuentren anticuerpos citotóxicos contra algún antígeno concreto del donante.

#### 4.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo, para las variables cuantitativas se presenta la media acompañada de la desviación estándar (s) cuando la distribución es simétrica, y la mediana con los percentiles 25 y 75 (p25-p75) si la variable tiene una distribución asimétrica. Para las comparaciones entre grupos de las variables cuantitativas, se ha utilizado la prueba paramétrica de la ANOVA en las variables simétricas, y la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney en las asimétricas. Las variables cualitativas se presentan con el número absoluto de pacientes y el porcentaje sobre el número total de valores válidos de la variable. Su comparación se ha realizado mediante la prueba de la chi-

---

cuadrado. En ambos casos, se ha considerado la significación estadística cuando la  $p$  es menor de 0,05.

Para el análisis de la influencia de la compatibilidad HLA en el desarrollo de DCI y en la supervivencia global, y la influencia de la DCI sobre la supervivencia a largo plazo, se ha realizado un estudio de factores de riesgo univariante y multivariante.

El análisis univariante se ha realizado mediante la técnica de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se han incluido las siguientes variables: número total de incompatibilidades HLA, grupo de compatibilidad HLA, compatibilidad HLA en los diferentes locus, edad y causa de muerte del donante, edad y sexo del receptor, patología que causó la indicación del trasplante, época en la que se realizó el trasplante, tipo de trasplante, tiempo de isquemia máxima, CEC, DPI, días de VM postrasplante, infección por el CMV, neumonitis por el CMV, combinación de serologías CMV, número de episodios y grado de rechazo agudo, rechazo agudo tardío, la bronquiolitis linfocítica, el FEV<sub>1</sub> basal y el FEF<sub>25-75</sub> basal. Las curvas de tiempo a DCI o de supervivencia se han comparado con la prueba de Mantel-Haenszel (*Log Rank test*) y se ha considerado estadísticamente significativa una  $p$  menor de 0,05. El riesgo de DCI o muerte atribuido a cada variable obtenido por el método de regresión de Cox se expresa mediante la razón de tasas de riesgo (*Hazard ratio, HR*) junto al intervalo de confianza del HR al 95%. El tiempo en el que se produce este riesgo es el marcado por el tiempo de seguimiento obtenido en las curvas de Kaplan-Meier.

El análisis multivariante de factores de riesgo de DCI y de muerte se ha llevado a cabo mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox y se han incluido todas las variables del análisis univariante. Los modelos se han construido con el método de selección por pasos con introducción de las variables hacia delante (*forward stepwise*). El criterio de entrada de las variables ha sido un nivel de significación igual o superior a 0,1 en el contraste de verosimilitudes y para indicar significación se ha exigido una  $p$  menor de 0,05. El valor del riesgo de cada variable se expresa con el HR y el intervalo de confianza al 95%.

En el estudio de los factores de riesgo de la DCI, se ha tenido en cuenta la muerte como evento competitivo porque su ocurrencia previa imposibilita la aparición del evento de interés (DCI), y produce la censura de individuos que ya no están a riesgo. Para ello, se ha realizado un análisis de riesgos proporcionales utilizando riesgos competitivos en el que se calcula el riesgo de ocurrencia específica del evento principal (DCI) y del evento competitivo (muerte).<sup>212, 213</sup> De esta forma, tenemos el análisis por causa específica, en el que se muestra lo que nosotros observamos en la realidad respecto a la relación de las variables con el evento principal, y el análisis por riesgos competitivos, en el que ajustamos más concretamente la relación causal entre las variables y la DCI contemplando la influencia del evento muerte.

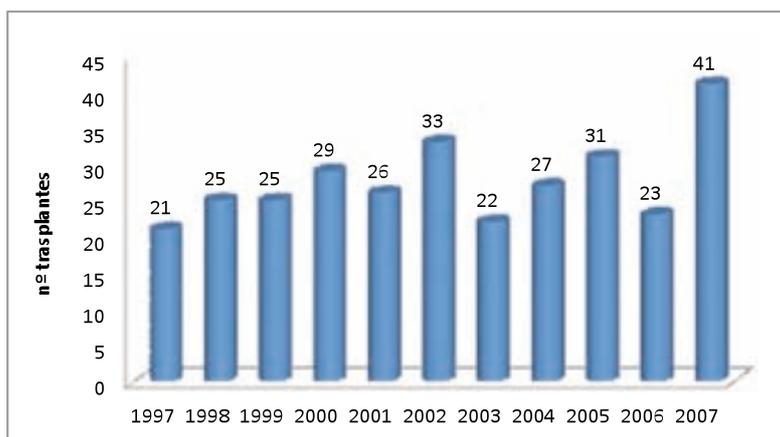
En el análisis del efecto de la DCI sobre la supervivencia global, la variable DCI se introduce en el modelo de regresión de Cox como variable dependiente del tiempo. En el análisis de la influencia de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia a largo plazo, se han incluido las mismas variables mencionadas anteriormente.

El programa informático utilizado para el análisis estadístico ha sido el Stata 11.2 (StataCorp 2009. Stata Statistical Software 11.0. College Station, TX).

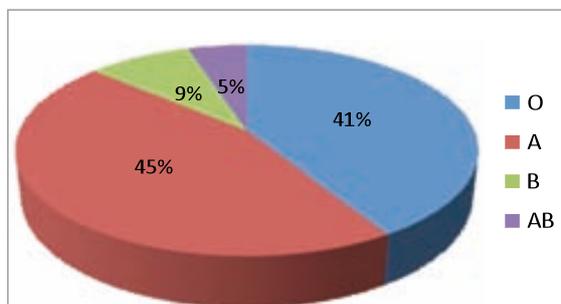
## 5. RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GLOBAL

La serie global consta de 303 pacientes a los cuales se realizó un TP entre los años 1997 y 2007 en el hospital Vall d'Hebron, excluyendo los trasplantes pediátricos y los retrasplantes (Figura 7). La edad media fue de 49,5 años (s: 11,4) y 198 (65%) de los pacientes eran del sexo masculino. Los grupos sanguíneos predominantes en los receptores fueron el O, 125 pacientes (41%) y el A, 137 (45%) (Figura 8). El seguimiento medio de toda la serie fue de 39,6 meses.

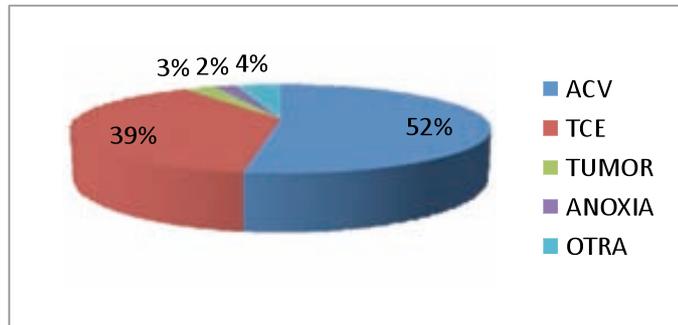


**Figura 7.** Número de trasplantes por año incluidos en el estudio.



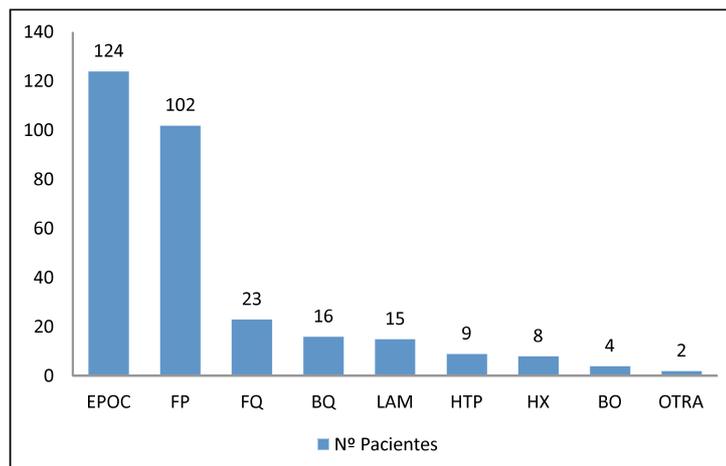
**Figura 8.** Frecuencia de los grupos sanguíneos en los receptores.

La edad media de los donantes utilizados para los trasplantes fue de 36,8 años (s: 13,9) y 156 (51,5%) de ellos eran del sexo masculino. La PaO<sub>2</sub> media con una FiO<sub>2</sub> de 1 y una PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O fue de 459 mmHg (s: 86). Las causas más frecuentes de muerte del donante fueron el accidente cerebrovascular en 158 donantes (52,1%) y el traumatismo craneoencefálico en 116 (38,3%) (Figura 9).



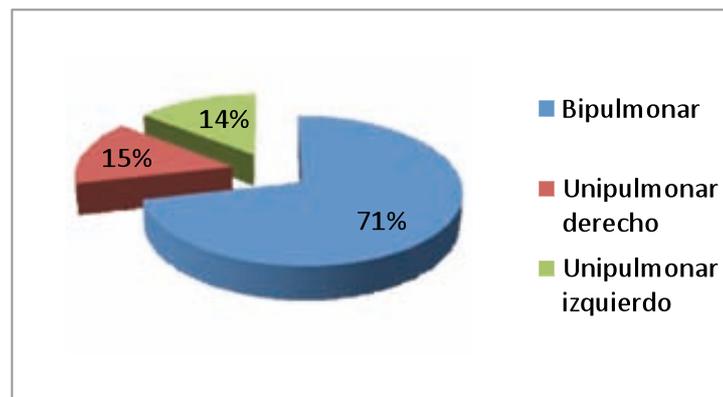
**Figura 9.** Causas de muerte de los donantes: accidente cerebrovascular (ACV), traumatismo craneoencefálico (TCE), tumor cerebral (TUMOR), anoxia cerebral (ANOXIA) y otras.

La indicación más frecuente del trasplante fue el EPOC con 124 pacientes (40,9%), seguido de la fibrosis pulmonar con 102 pacientes (33,7%) y la fibrosis quística con 23 pacientes (7,6%) (Figura 10).



**Figura 10.** Número de pacientes de la serie por cada indicación del trasplante: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar (FP), fibrosis quística (FQ), bronquiectasias (BQ), linfangioleiomiomatosis (LAM), hipertensión pulmonar (HTP), histiocitosis X, bronquiolitis obliterante (BO) y otras.

El tipo de trasplante más utilizado fue el bilateral que se realizó en 216 pacientes (71,3%). Entre los trasplantes unilaterales, la frecuencia de ambos lados fue similar, 44 (14,5%) trasplantes unipulmonares derechos y 43 (14,2%) izquierdos (Figura 11). La media del tiempo total de isquemia en la serie fue de 365 minutos (s: 94), 300 minutos (s: 68,7) en el trasplante unilateral y 396 minutos (s: 87,9) en el bilateral. La circulación extracorpórea fue requerida en el 25% de las intervenciones, con una mediana de tiempo de utilización de 162,5 minutos (p25-p75: 120 - 273).



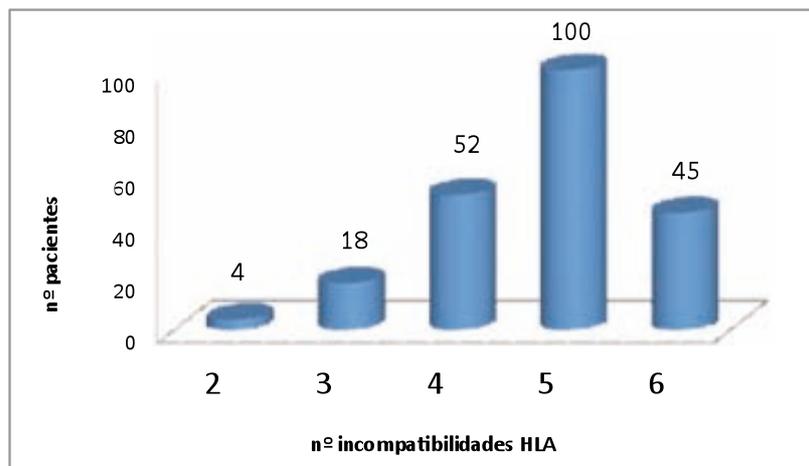
**Figura 11.** Tipos de trasplantes pulmonares realizados en la serie global.

La mediana de días de ventilación mecánica fue de 4 (p25-p75: 2 - 30), la estancia mediana en la unidad de cuidados intensivos fue de 12 días (p25-p75: 6 - 37) y la estancia mediana de hospitalización total fue de 37 días (p25-p75: 24 - 60).

El tiempo medio de supervivencia de la serie fue de 4,9 años. La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años fue de 61,7%, 49,7%, 37,8% y 26,8% respectivamente.

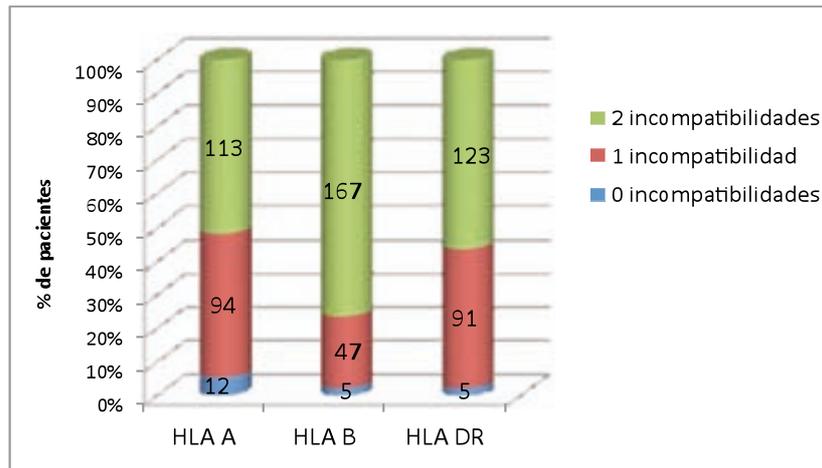
## 5.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA COMPATIBILIDAD HLA

Se han incluido los 219 pacientes de la serie global que presentaban los datos completos del tipaje HLA en el donante y en el receptor. La mayoría de estos pacientes, 100 (45,7%) presentaron 5 incompatibilidades. El siguiente grupo en frecuencia es el de 4 incompatibilidades con 52 pacientes (23,7%), seguido del de 6 incompatibilidades con 45 pacientes (20,5%). No se observaron pacientes con una o ninguna incompatibilidad HLA (Figura 12).



**Figura 12.** Número de pacientes divididos en función del número de incompatibilidades HLA. Se puede observar que los grupos mayoritarios son los de 4, 5 y 6 incompatibilidades y la ausencia de pacientes con 0 o 1 incompatibilidad.

En los *locus* HLA de clase I (A y B) y en el *locus* de clase II (DR) se encontró mayoritariamente una incompatibilidad total (2 incompatibilidades) con 167 pacientes (76,3%) en el B, 123 pacientes (56,2%) en el DR y 113 pacientes (51,6%) en el A. El *locus* del HLA en el que más frecuentemente se encontró una compatibilidad total es el A, con 12 pacientes (5,5%) con 0 incompatibilidades (Figura 13).



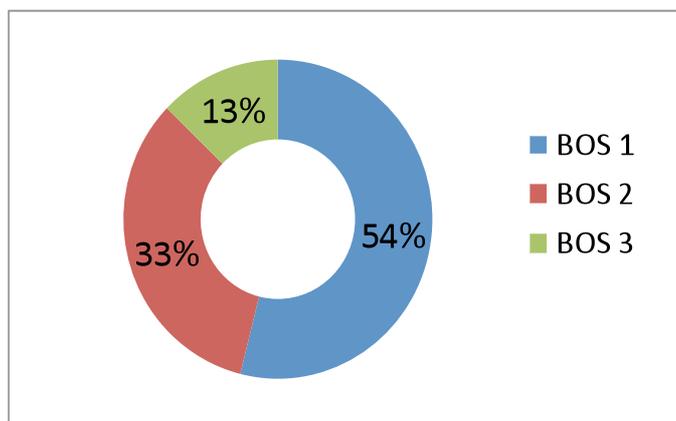
**Figura 13.** Número de incompatibilidades en los antígenos de los *locus* principales del sistema HLA en la serie estudiada. Puede observarse la baja frecuencia de la ausencia de incompatibilidades.

Si dividimos los pacientes en función de la compatibilidad HLA en incompatibles (5 y 6 incompatibilidades) y compatibles (2, 3 y 4 incompatibilidades), observamos que el grupo mayoritario es el incompatible con 145 pacientes (66,2%).

### 5.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

Se han incluido 209 pacientes con supervivencia igual o superior a 6 meses para describir el fenómeno de la disfunción crónica del injerto. El seguimiento medio fue de 56,8 meses y se diagnosticaron de disfunción crónica del injerto 103 pacientes (49,3%). El 40,4% de los pacientes cumplía criterios de BOS a los 5 años y el 73,8% a los 10 años. En 42 casos (40,8%), el diagnóstico clínico de disfunción crónica del injerto se acompañó de una biopsia transbronquial con una lesión característica de bronquiolitis obliterante. Se detectaron 11 pacientes (10,7%) con disfunción crónica y un patrón radiológico de tipo intersticial y con fibrosis subpleural, sugestivo de un fenotipo restrictivo del BOS. En la serie de 209 pacientes se registraron 105 fallecimientos (50,2%) durante el tiempo de seguimiento, y 54 (51,4%) de ellos fueron en relación a la DCI.

El grado más frecuente del BOS en el momento del diagnóstico fue el grado 1, en 55 pacientes (53,9%) (Figura 14).

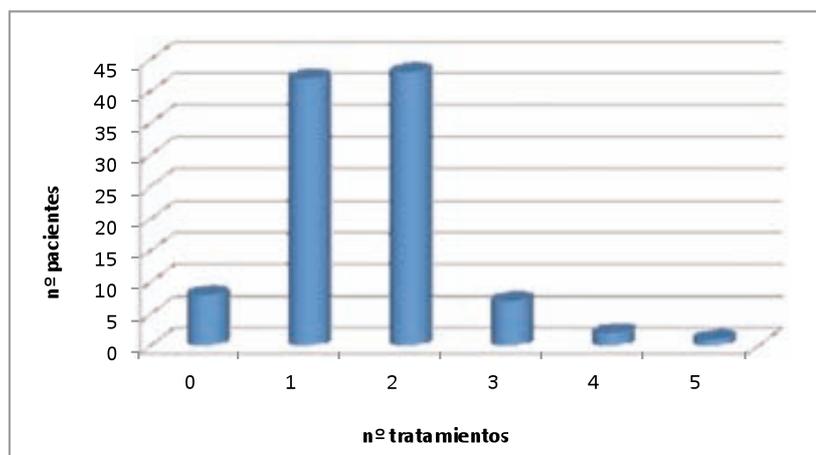


**Figura 14.** Grados del BOS en el momento del diagnóstico de la disfunción crónica del injerto.

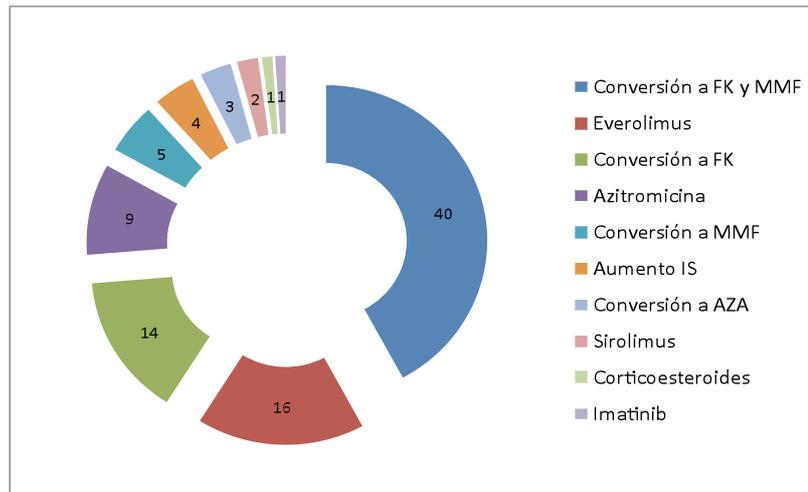
La mediana del tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico de la DCI fue de 29,9 meses (p25-p75: 17,1 - 46,2) y la mediana del tiempo de seguimiento a partir de este diagnóstico fue de 24,1 meses (p25-p75: 10,9 - 42).

La media del FEV<sub>1</sub> basal alcanzado en la evolución postrasplante fue de 2,48 litros (L) (s: 0,82) y de un 78,6% (s: 20,8), y la mediana del tiempo en el que se llegó al FEV<sub>1</sub> basal fue de 292 días (p25-p75: 125 - 611). Existía una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) en la función pulmonar basal obtenida en función del tipo de trasplante, con un FEV<sub>1</sub> medio de 1,87 L (65,4%) en los unipulmonares y 2,67 L (83,1%) en los bipulmonares. La mediana del FEF<sub>25-75</sub> basal fue de 2,58 L/s (p25-p75: 1,55 - 3,98) y del 78% (p25-p75: 49 - 115). El FEV<sub>1</sub> medio en el momento del diagnóstico de la DCI fue de 1,56 L (s: 0,55) y de un 49,2% (s: 15,2) y la mediana del FEF<sub>25-75</sub> fue de 0,76 L/s (p25-75: 0,50 - 1,26) y un 23% (p25-75: 15 - 37,5). El valor del FEV<sub>1</sub> con el que se diagnosticó la DCI fue de media un 63,4% del basal (s: 11,3) y el FEF<sub>25-75</sub> fue un 40,1% del basal (s: 20,4). La pérdida media del FEV<sub>1</sub> desde el punto basal hasta el diagnóstico de la DCI fue de 0,94 L (s: 0,53) y un 28,4% (s: 14,4), y en el caso del FEF<sub>25-75</sub> fue de 1,8 L/s y un 56,9% (s: 39,7).

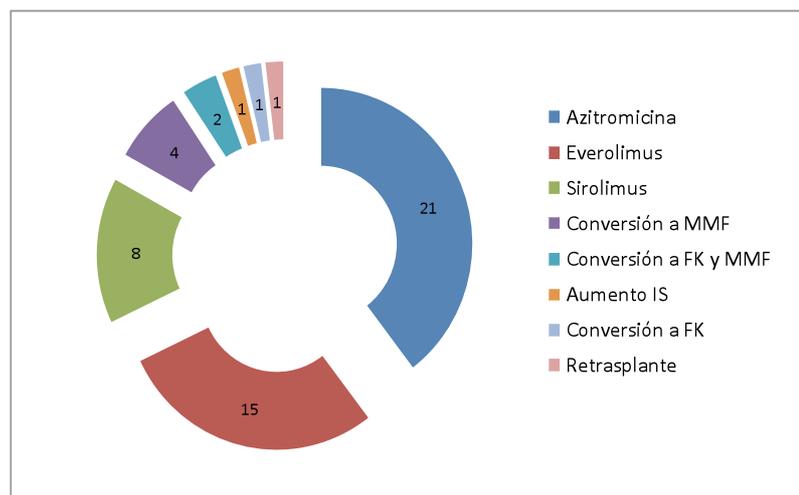
Entre los 103 pacientes diagnosticados de DCI, en 95 (92,2%) se realizó algún tratamiento dirigido a revertir o frenar la caída del FEV<sub>1</sub>. El número más habitual de tratamientos pautados fue uno o dos. En 42 pacientes (40,8%) se pautó un único tratamiento, y en 43 pacientes (41,7%) se pautaron dos tratamientos (Figura 15). El tratamiento de elección en primera línea fue la conversión del regimen inmunosupresor basado en ciclosporina y azatioprina, a tacrolimus y micofenolato mofetil, que se practicó en 40 pacientes (42,1%), seguido del everolimus con 16 pacientes (16,8%). En segunda línea, los tratamientos más utilizados fueron la azitromicina en 21 pacientes (39,6%) y el everolimus en 15 pacientes (28,3%) (Figuras 16 y 17). Globalmente, las estrategias terapéuticas empleadas con mayor frecuencia fueron la conversión a tacrolimus y micofenolato mofetil en 44 pacientes (46,3%), la azitromicina en 41 pacientes (43,1%) y el everolimus en 39 pacientes (41%).



**Figura 15.** Número de tratamientos pautados para la DCI en un total de 103 pacientes a partir del diagnóstico de BOS. Se puede observar que habitualmente se pauta uno o dos tratamientos.



**Figura 16.** Tratamientos para la DCI aplicados en primera línea. Se observa el número de pacientes por cada tipo de tratamiento. FK, tacrolimus; MMF, micofenolato mofetil; IS, inmunosupresión; AZA, azatioprina.



**Figura 17.** Tratamientos para la DCI aplicados en segunda línea. Se observa el número de pacientes por cada tipo de tratamiento. FK, tacrolimus; MMF, micofenolato mofetil; IS, inmunosupresión.

La evolución del FEV<sub>1</sub> tras la instauración del tratamiento para la DCI, mostró una mediana globalmente positiva de 0,035 L (p25-p75: -0,11 – 0,2) y de un 1% (p25-p75: -4 – 7). El descenso del FEV<sub>1</sub> desde el momento del diagnóstico de la DCI hasta el último registro presentó una mediana de 0,27 L (p25-p75: -0,63 – 0) y de un 10% (p25-p75: -19,7 – 0). En el caso del FEF<sub>25-75</sub>, la mediana del descenso fue de 0,19 L/s (p25-p75: -0,46 – 0) y de 4,3% (p25-p75: -15,4 – 0,75).

---

## 5.4. INFLUENCIA DE LA COMPATIBILIDAD HLA SOBRE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO

### 5.4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el análisis de la influencia de la compatibilidad HLA sobre la DCI se han incluido los 150 pacientes de la serie con una supervivencia igual o superior a 6 meses y los datos completos del tipaje HLA en el donante y en el receptor. El seguimiento medio de la serie fue de 53 meses. Se han diseñado dos grupos de pacientes en función de la compatibilidad HLA, uno de ellos considerado compatible (GC) con 2, 3 o 4 incompatibilidades y otro incompatible (GI) con 5 o 6 incompatibilidades HLA.

Ambos grupos son comparables en cuanto a las principales características demográficas y clínicas (Tabla IV). La media de la edad de los receptores en el grupo compatible fue superior, 51,3 frente a 47,6 años, pero sin alcanzar la significación estadística.

El 70% de los pacientes de la muestra son hombres y la indicación principal fue el EPOC en un 46,7% de los receptores, seguida por la fibrosis pulmonar con un 30% de los casos. El tipo de trasplante predominante en esta serie fue el bilateral, practicado en 117 pacientes (78%). La circulación extracorpórea en el momento del implante pulmonar fue requerida en 30 pacientes (22,2%) y en el postoperatorio, presentaron una disfunción primaria del injerto grado 3 un 23% de los pacientes. La mediana de tiempo de ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos fue de 3 días (p25-p75: 1,5 – 31,5).

En cuanto a la infección por CMV, 84 pacientes presentaron al menos un episodio, lo que supone el 56% de la muestra estudiada. En la mayoría de ellos, se detectó más de un episodio, y en 13 (8,9%), la infección CMV se manifestó en forma de neumonitis. La mediana del tiempo de aparición del primer episodio de infección CMV fue de 160 días (p25-p75: 79 – 206). La combinación de serologías del donante y del receptor más frecuente fue la

compuesta por un donante positivo y un receptor positivo (D+/R+), en 87 pacientes (62,6%) (Figura 18).

El rechazo agudo diagnosticado histológicamente por biopsia transbronquial se detectó en 64 pacientes (43,5%) de la serie estudiada. El grado de rechazo agudo mayoritario fue el A2, representando el 75% de los 84 episodios diagnosticados en total en el conjunto de la muestra (Figura 19). Solamente se catalogó una de las biopsias como rechazo agudo A4. En el primer año del seguimiento postrasplante, se diagnosticaron 74 (88%) de todos los episodios de rechazo agudo, siendo la media de episodios por paciente de 0,5. Por lo tanto, se diagnosticaron 10 episodios de rechazo agudo una vez superado el primer año, denominado como rechazo agudo tardío. Sumando los grados de los episodios de rechazo de cada paciente ocurridos en el primer año postrasplante, obtenemos una media por paciente de 1,05. En las biopsias transbronquiales, la bronquiolitis linfocítica se diagnosticó en 37 pacientes (25,2%).

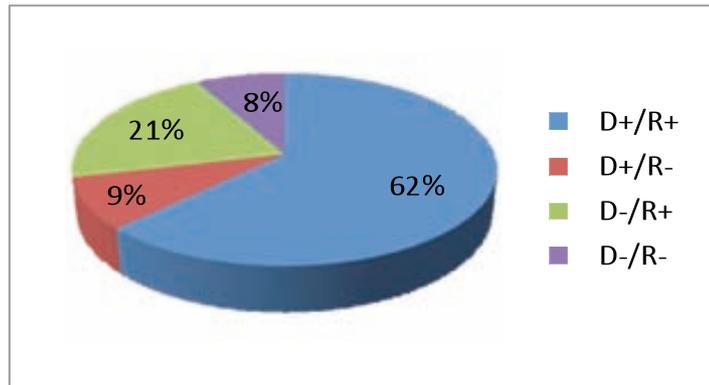
La sensibilización inmunológica previa al trasplante medida por el PRA fue positiva en 17 pacientes (11,3%) y la mediana del valor del porcentaje de paneles reactivos fue de 30. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de PRA positivos entre los dos grupos de compatibilidad HLA. En toda la serie, se detectaron 3 pacientes con una prueba de reacción cruzada (*crossmatch*) positiva, todos ellos en el grupo incompatible.

**Tabla IV.** Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el análisis divididos en función de compatibilidad HLA.

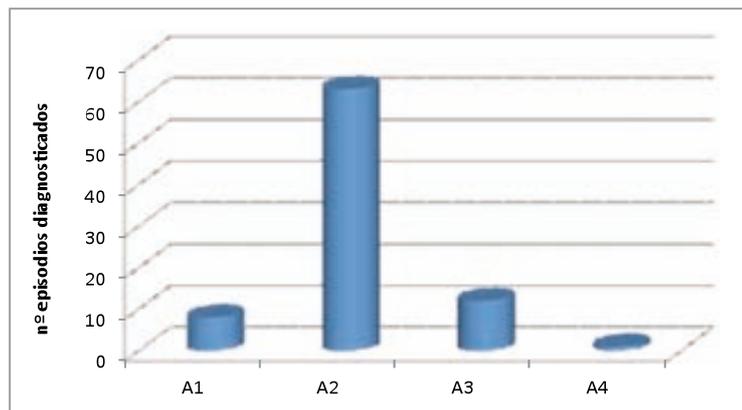
Variable <sup>a</sup>	GC (n = 54)	GI (n = 96)	Total (n = 150)	valor p
Edad donante (años)	35,1 (13,4)	37,9 (13,3)	36,9 (13,4)	0,214
Causa muerte donante				0,118
TCE	25 (47,2)	31 (32,3)	56 (37,6)	
ACV	22 (41,5)	57 (59,4)	79 (53)	
Anoxia	1 (1,9)	1 (1)	2 (1,3)	
Tumor	3 (5,7)	1 (1)	4 (2,7)	
Otra	2 (3,8)	6 (6,3)	8 (5,4)	
PaO <sub>2</sub> donante (mmHg)	455,5 (78,1)	460,7 (87,9)	458,9 (84,4)	0,727
Edad receptor (años)	51,3 (9,4)	47,6 (11,9)	48,9 (11,2)	0,058
Sexo receptor (hombre)	42 (77,8)	63 (65,6)	105 (70)	0,119
IMC receptor (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 (3,8)	23,9 (4,4)	24,1 (4,2)	0,685
Indicación del trasplante				0,669
EPOC	27 (50)	43 (44,8)	70 (46,7)	
FP	15 (27,8)	30 (31,3)	45 (30)	
BQ	2 (3,7)	3 (3,1)	5 (3,3)	
FQ	2 (3,7)	7 (7,3)	9 (6)	
HTP	0 (0)	4 (4,2)	4 (4,7)	
LAM	3 (5,6)	3 (3,1)	6 (4)	
BO	1 (1,9)	2 (2,1)	3 (2)	
HX	4 (7,4)	3 (3,1)	7 (4,7)	
Otra	0 (0)	1 (1)	1 (0,7)	
Tipo trasplante				0,646
Unilateral	13 (24,1)	20 (20,8)	33 (22)	
Bilateral	41 (75,9)	76 (79,2)	117 (78)	
Tiempo isquemia total (minutos)	368,6 (70,2)	355,9 (106,2)	360,6 (94,4)	0,465
CEC	11 (21,6)	19 (22,6)	30 (22,2)	0,887
Nº infección CMV				0,759
0	21 (38,9)	42 (45,2)	63 (42,9)	
1	7 (13)	11 (11,8)	18 (12,2)	
>1	26 (48,1)	40 (43)	66 (44,9)	
Neumonitis CMV	5 (9,3)	8 (8,7)	13 (8,9)	0,908
Serologías CMV				0,538
D+/R+	29 (60,4)	58 (63,7)	87 (62,6)	
D+/R-	4 (8,3)	8 (8,8)	12 (8,6)	
D-/R+	9 (18,8)	20 (22)	29 (20,9)	
D-/R-	6 (12,5)	5 (5,5)	11 (7,9)	
Rechazo agudo	27 (50)	37 (39,8)	64 (43,5)	0,229
Rechazo agudo tardío	5 (9,3)	5 (5,4)	10 (6,8)	0,367
Nº rechazos agudos 1º año	0,54 (0,77)	0,48 (0,70)	0,50 (0,72)	0,67
Suma grados de rechazo agudo 1º año	1,13 (1,67)	1,01 (1,56)	1,05 (1,6)	0,666

GC, grupo compatible; GI, grupo incompatible; TCE, traumatismo craneoencefálico; ACV, accidente cerebrovascular; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FP, fibrosis pulmonar; BQ, bronquiectasias; FQ, fibrosis quística; HTP, hipertensión pulmonar; LAM, linfangioleiomiomatosis; BO, bronquiolitis obliterante; HX, histiocitosis X; D/R, donante/receptor.

<sup>a</sup> Las variables continuas se muestran con la media y la desviación típica entre paréntesis y las categóricas con el número absoluto y el porcentaje sobre el valor total de datos válidos entre paréntesis.



**Figura 18.** Frecuencia de las diferentes combinaciones de las serologías del citomegalovirus del donante y del receptor. Se puede observar que la combinación más frecuente es la D+/R+.



**Figura 19.** Número de episodios de rechazo agudo diagnosticados por biopsia transbronquial en la serie distribuidos en función del grado histológico.

Las diferencias en las incompatibilidades HLA en los dos grupos (GC y GI) se observaron de forma simétrica en los tres *locus* del HLA (A, B y DR). En el grupo incompatible no se observó ninguna compatibilidad total (0 incompatibilidades) en ninguno de los *locus* (Tabla V).

**Tabla V.** Distribución de los pacientes en función del número de incompatibilidades en cada locus HLA.

0	7 (13)	0 (0)	7 (4,7)
1	34 (63)	32 (33,3)	66 (44)
2	13 (24)	64 (66,7)	77 (51,3)
HLA B			
0	5 (9,3)	0 (0)	5 (3,3)
1	27 (50)	14 (14,6)	41 (27,3)
2	22 (40,7)	82 (85,4)	104 (69,3)
HLA DR			
0	3 (5,6)	0 (0)	3 (2)
1	41 (75,9)	19 (19,8)	60 (40)
2	10 (18,5)	77 (80,2)	87 (58)

En el grupo HLA incompatible, el porcentaje de pacientes que desarrolla una DCI fue mayor, un 59,8% frente a una 48,1% en el grupo compatible, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,172$ ). El porcentaje de pacientes con diagnóstico histológico de bronquiolitis obliterante fue similar en ambos grupos (18,5% en el GC y 26,1% en el GI) y la proporción de BOS

GC, grupo compatible; GI, grupo incompatible;

Se muestra el número absoluto de pacientes y el porcentaje sobre el total de cada grupo entre paréntesis.

los pacientes que fueron diagnosticados de DCI, la mayoría presentaron un grado inicial BOS 1 en ambos grupos, pero la frecuencia del grado BOS 2 en el diagnóstico fue superior en el grupo incompatible con un 42,6% de los pacientes del grupo frente a un 26,9% en el compatible (Tabla VI).

En el estudio funcional respiratorio, observamos que el FEV<sub>1</sub> basal alcanzado en la evolución postrasplante fue significativamente mayor en el GC. En este grupo, la media del FEV<sub>1</sub> fue de 2,70 L y en el GI de 2,41 ( $p = 0,047$ ). También hubo diferencia pero en este caso no significativa, en el porcentaje sobre el FEV<sub>1</sub> predicho entre el GC y el GI, con una media 81,1% en el primero y 77,5% en el segundo. En cuanto al FEF<sub>25-75</sub> basal, también se observó una tendencia hacia a un valor medio superior en el GC.

En el momento del diagnóstico del BOS, el FEV<sub>1</sub> medio de la muestra fue 1,56 L (48,5%) y el FEF<sub>25-75</sub> fue 0,94 L/s (27,4%). No hubo diferencias significativas entre el GC y el GI. La media del porcentaje del FEV<sub>1</sub> sobre el

basal que determinó el diagnóstico del BOS fue del 62,9% y el FEF<sub>25-75</sub> del 40,1%.

El tiempo medio transcurrido desde la fecha del trasplante hasta el diagnóstico fue similar en ambos grupos, con un valor en la muestra completa de 31,4 meses (s: 21,4), y el tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico del BOS fue de 29,5 meses (s: 27,7), también sin diferencias significativas entre los dos grupos.

**Tabla VI.** Análisis descriptivo de la DCI dividido en los grupos de compatibilidad HLA.

Variable <sup>a</sup>	GC (n = 54)	GI (n = 96)	Total (n = 150)	valor p
DCI (BOS)	26 (48,1)	55 (59,8)	81 (55,5)	0,172
BO (BTB)	10 (18,5)	24 (26,1)	34 (23,3)	0,296
BOS (restrictivo)	2 (7,7)	8 (14)	10 (12)	0,410
Grado BOS				0,334
BOS 1	14 (53,8)	25 (46,3)	39 (48,8)	
BOS 2	7 (26,9)	23 (42,6)	30 (37,5)	
BOS 3	5 (19,2)	6 (11,1)	11 (13,8)	
FEV <sub>1</sub> basal (L)	2,70 (0,89)	2,41 (0,83)	2,51 (0,86)	<b>0,047</b>
FEV <sub>1</sub> basal (%)	81,1 (20,5)	77,5 (19,9)	78,8 (20,1)	0,316
FEF <sub>25-75</sub> basal (L/s)	3,18 (1,56)	2,68 (1,63)	2,86 (1,62)	0,091
FEF <sub>25-75</sub> basal (%)	96,2 (47,2)	80,6 (46,9)	86,3 (47,5)	0,072
FEV1 diagnóstico BOS (L)	1,66 (0,63)	1,52 (0,52)	1,56 (0,56)	0,303
FEV1 diagnóstico BOS (%)	47,1 (15,3)	49,1 (14,1)	48,5 (14,4)	0,569
FEF 25-75 diagnóstico BOS (L/s)	1,04 (0,63)	0,89 (0,48)	0,94 (0,53)	0,294
FEF 25-75 diagnóstico BOS (%)	31,3 (18,9)	25,6 (14,6)	27,4 (16,1)	0,183
% FEV1 sobre el basal <sup>b</sup>	62,3 (12,1)	63,2 (11,1)	62,9 (11,3)	0,762
% FEF 25-75 sobre el basal <sup>b</sup>	43,3 (23,3)	38,9 (20,8)	40,1 (21,4)	0,452
Tiempo hasta BOS (meses) <sup>c</sup>	30,1 (23,1)	32,1 (20,8)	31,4 (21,4)	0,696
Tiempo evolución BOS (meses) <sup>d</sup>	26,4 (22,9)	30,9 (29,8)	29,5 (27,7)	0,496

GC, grupo compatible; GI, grupo incompatible; DCI, disfunción crónica del injerto; BOS, síndrome de bronquiolitis obliterante; BO, bronquiolitis obliterante; BTB, biopsia transbronquial; FEV<sub>1</sub>, flujo espiratorio forzado en el primer segundo; FEF<sub>25-75</sub>, flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada.

Negrita, p significativa menor de 0,05.

<sup>a</sup> Las variables continuas se muestran con la media y la desviación típica entre paréntesis y las categóricas con el número absoluto y el porcentaje sobre el valor total de datos válidos entre paréntesis.

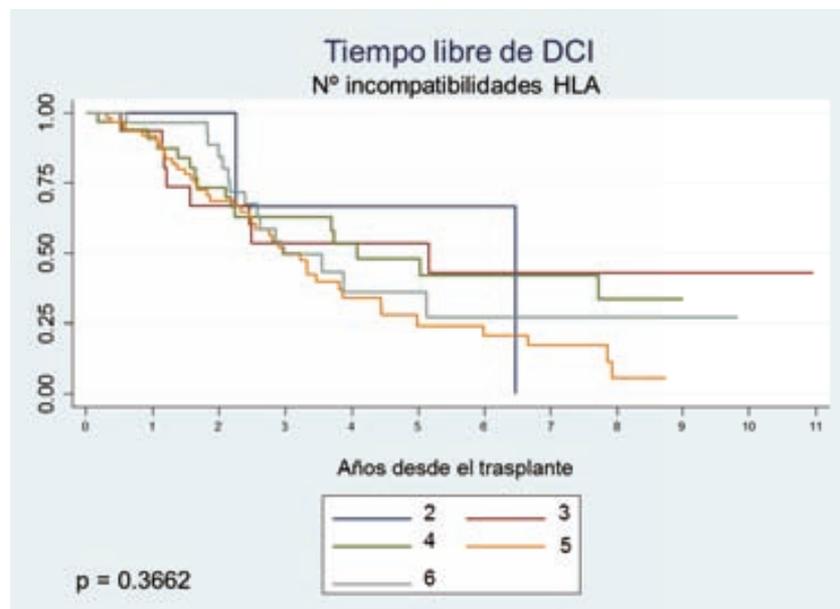
<sup>b</sup> El % del FEV<sub>1</sub> y el FEF<sub>25-75</sub> sobre el basal en el momento del diagnóstico del BOS.

<sup>c</sup> Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico del BOS.

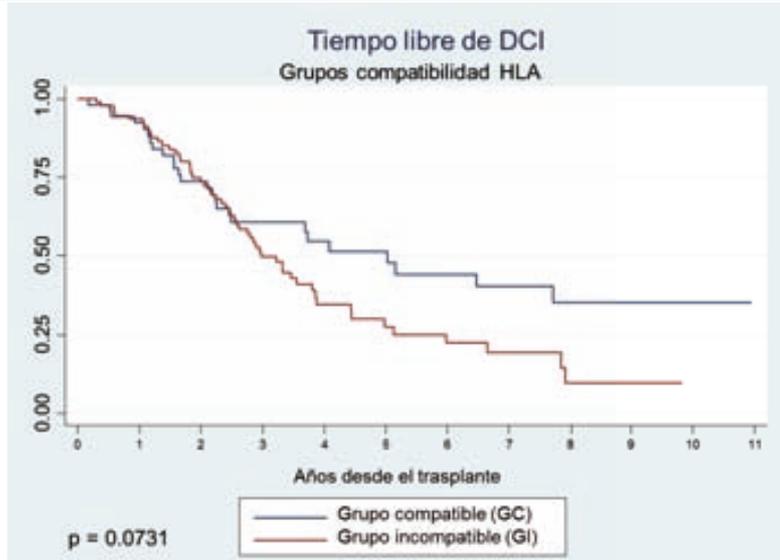
<sup>d</sup> Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del BOS hasta el último seguimiento.

#### 5.4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

En el análisis univariante de los factores de riesgo de DCI, la compatibilidad HLA no demostró un efecto estadísticamente significativo (Tabla VII). Teniendo en cuenta el número total de incompatibilidades, exceptuando el grupo de 2 incompatibilidades en el que solo se encontraron 4 pacientes, se observó una tendencia no significativa hacia un tiempo libre de DCI mayor en los pacientes con 3 y 4 incompatibilidades (Figura 20). El HR mayor correspondió al grupo de 5 incompatibilidades (HR: 1,67; IC 95%: 0,40 – 6,92). El grupo con 5 y 6 incompatibilidades HLA (GI), mostró un menor tiempo libre de DCI sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,073$ ), siendo evidente esta diferencia a partir del segundo año de seguimiento (Figura 21). El 51,4% de los pacientes del GC (2,3 y 4 incompatibilidades HLA) estaban libres de DCI a los 5 años, mientras que solo el 27,7% lo estaban en el GI. El HR de DCI en el GI frente al GC fue de 1,54 (IC 95%: 0,96 – 2,47).



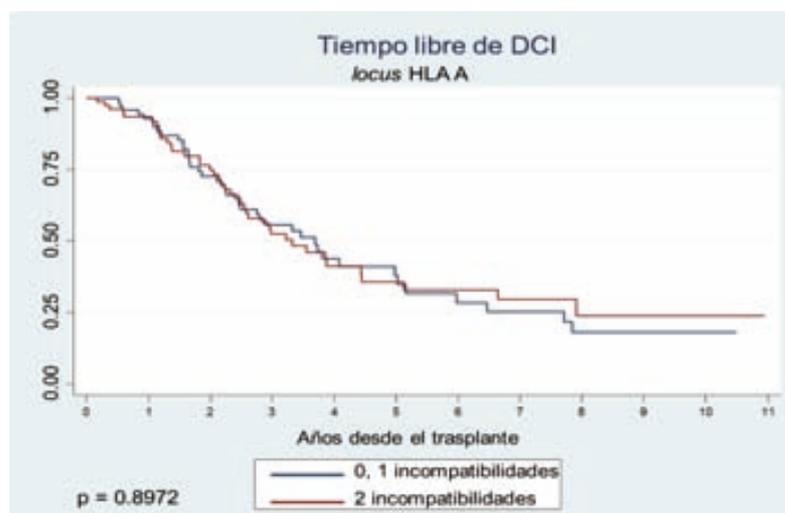
**Figura 20.** DCI estratificado por el número total de incompatibilidades HLA. Se observa que los pacientes con 3 y 4 incompatibilidades HLA tienen un mayor tiempo libre de DCI, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.



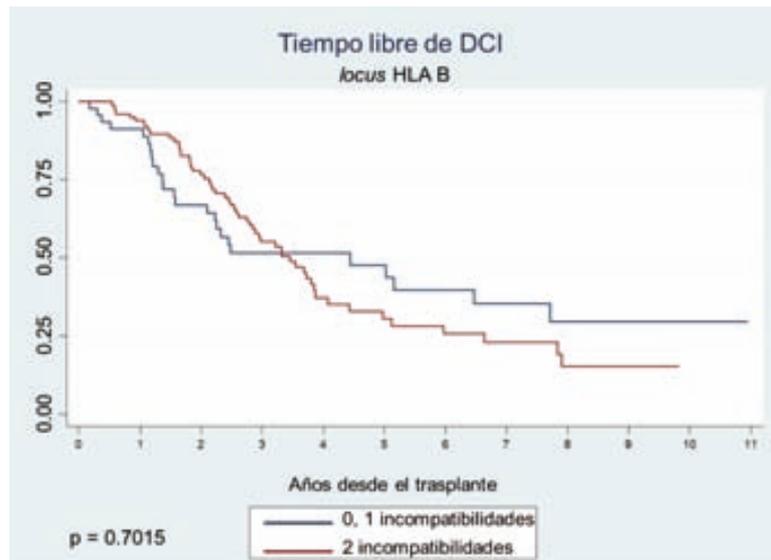
**Figura 21.** DCI estratificado por el grupo de compatibilidad HLA. A los 5 años, el 51,4% de los pacientes en el GC y el 27,7% en el GI, están libres de DCI.

GC, grupo compatible (2, 3 y 4 incompatibilidades).  
GI, grupo incompatible (5 y 6 incompatibilidades).

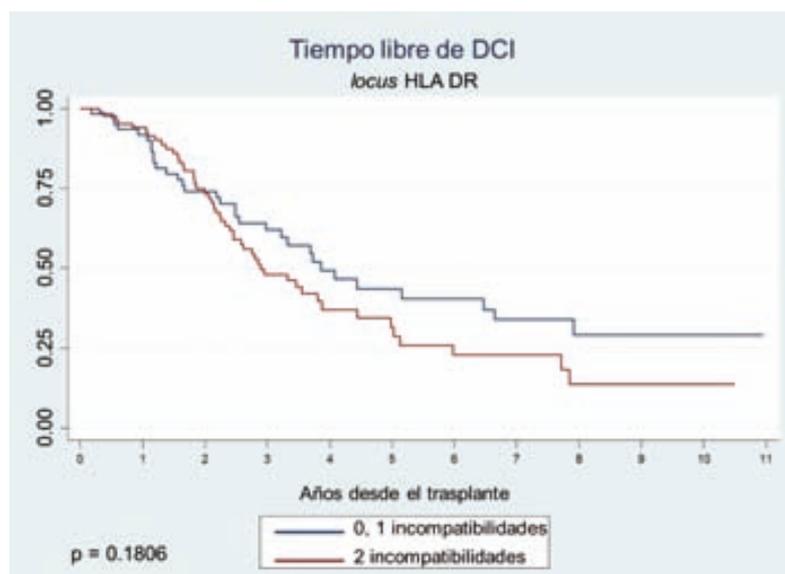
En el análisis individual de cada *locus* HLA, ninguno de ellos se correlacionó significativamente con el desarrollo de DCI. No obstante, la mayor diferencia encontrada fue en el *locus* DR, con una menor incidencia de DCI en el grupo de 0 y 1 incompatibilidades frente al grupo completamente incompatible ( $p = 0,181$ ) (Figuras 22, 23, 24). A los 5 años, el 56,7% de los pacientes con una o ninguna incompatibilidad en el *locus* DR habían desarrollado una DCI, y este porcentaje ascendía al 68,3% en el grupo con los 2 alelos incompatibles en el DR.



**Figura 22.** DCI estratificado por el número de incompatibilidades en el *locus* HLA A (0, 1 vs 2 incompatibilidades). No se observan diferencias entre ambos grupos.



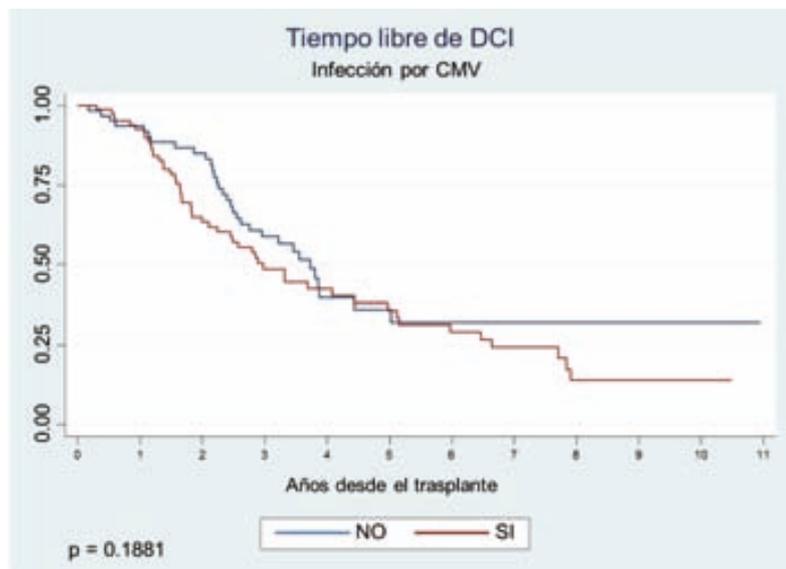
**Figura 23.** DCI estratificado por el número de incompatibilidades en el locus HLA B (0, 1 vs 2 incompatibilidades). No se observan diferencias entre ambos grupos.



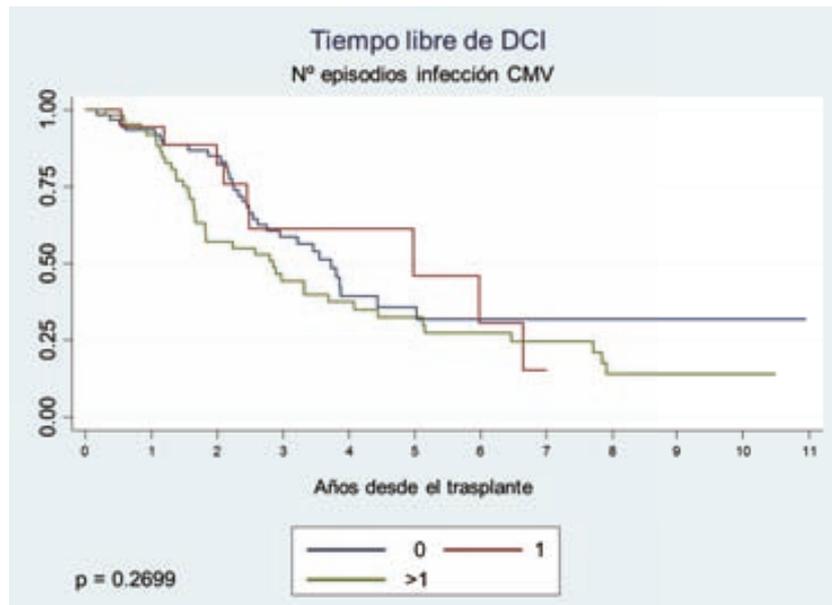
**Figura 24.** DCI estratificado por el número de incompatibilidades en el locus HLA DR (0, 1 vs 2 incompatibilidades). Se observa un mayor tiempo libre de DCI en el grupo con mayor compatibilidad en el locus DR pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

En el estudio de la relación entre la compatibilidad HLA y la DCI, no ha habido diferencias entre el cálculo de los riesgos con el método de Cox o el de riesgos competitivos, puesto que el HR y sus intervalos de confianza son similares en ambos análisis.

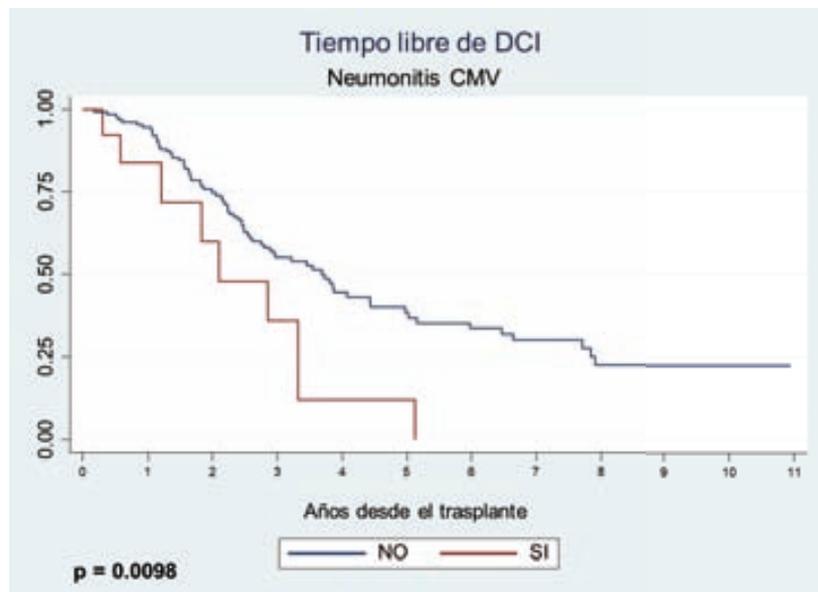
La DCI parece correlacionarse con la infección por el CMV. Si tenemos en cuenta esta infección de forma global, se observa un riesgo de DCI ligeramente aumentado en aquellos pacientes que presentan algún episodio de infección por CMV y este riesgo aumenta en caso de producirse más de un episodio (Figura 25 y 26). Estas diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla VII). Sin embargo, la neumonitis por CMV sí demostró ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo de DCI en el análisis univariante con un HR de 2,44 (IC 95%: 1,21 – 4,92) (Figura 27). A los 5 años del trasplante, el 88% de los pacientes que presentaron una neumonitis por CMV habían sido diagnosticados de una DCI frente al 61,5% en los que no la habían presentado. Por el contrario, la combinación de serologías CMV entre el donante y el receptor no tuvo influencia en la aparición de una DCI. Si nos basamos en el análisis por riesgos competitivos, la neumonitis por CMV pierde la significación estadística con un HR de 1,46 lo que indica que influye también sobre el fenómeno de la muerte. No obstante, lo que observamos en la realidad es que los pacientes que presentaron una neumonitis por CMV tuvieron un tiempo libre de DCI significativamente menor.



**Figura 25.** DCI estratificado por la infección CMV. Se observa una tendencia no significativa hacia un menor tiempo libre de DCI en los pacientes que han presentado infección por CMV.



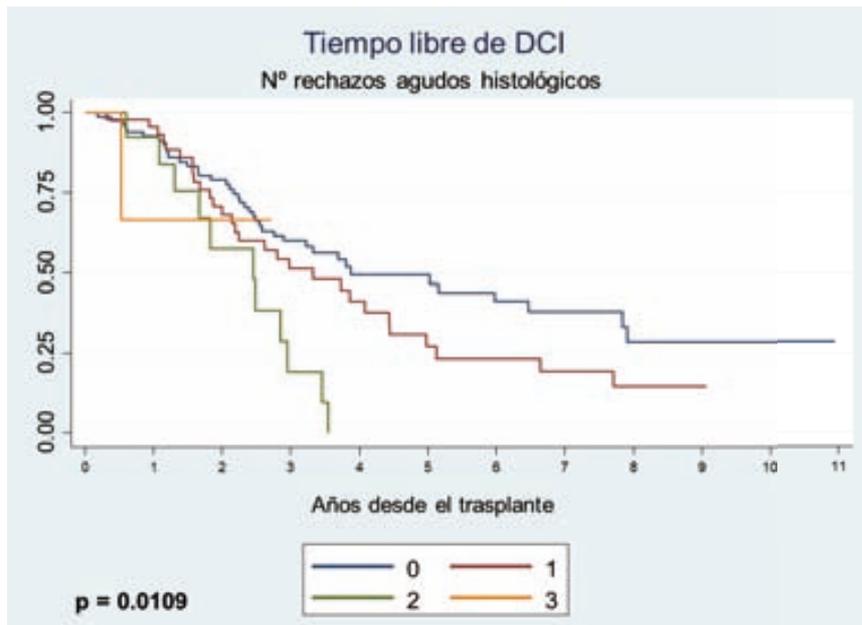
**Figura 26.** DCI estratificado por el número de episodios de infección por CMV. Se observa un menor tiempo libre de DCI en el grupo de pacientes que presentaron más de un episodio de infección CMV pero no alcanza la significación estadística.



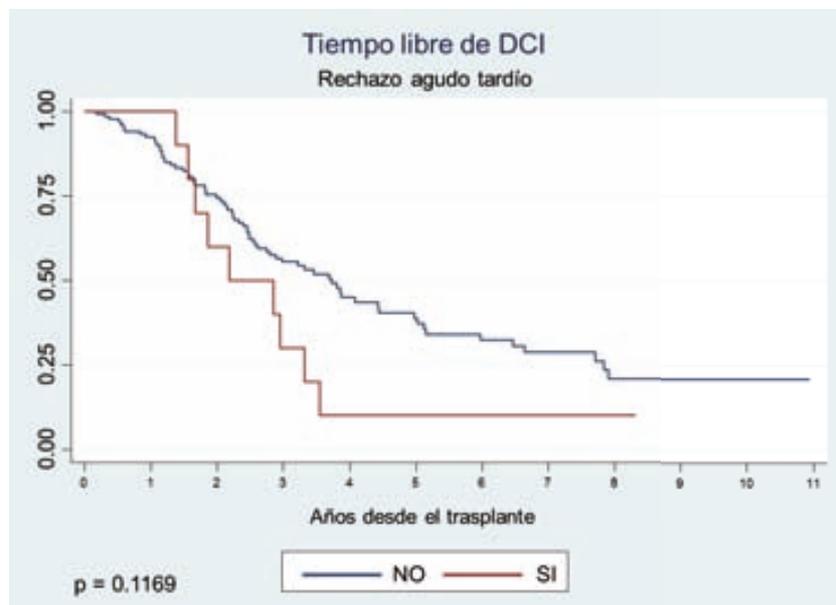
**Figura 27.** DCI estratificado por la neumonitis CMV. Se observa una incidencia significativamente mayor en el grupo de pacientes que presenta una neumonitis por CMV.

Los episodios de rechazo agudo celular diagnosticados histológicamente mediante biopsia transbronquial fueron un factor de riesgo significativo de DCI en el análisis univariante (Figura 28). El mayor riesgo fue para los pacientes con 2 episodios frente a los que no tuvieron ninguno, con un HR de 3,03 (IC 95%: 1,52 – 6,01) (Tabla VII). En los pacientes sin episodios de rechazo agudo, el 50,7% habían desarrollado DCI a los 5 años de evolución, mientras que el 73% la desarrolló en el grupo con un episodio de rechazo. En el grupo de pacientes con 2 episodios de rechazo, el 80,8% habían sido diagnosticados ya de DCI a los 3 años postrasplante. El número total de rechazos agudos en el primer año también influyó significativamente en el riesgo de DCI con un HR para el grupo de 2 episodios comparado con 0 episodios de 3,47 (IC 95%: 1,60 – 7,51). A los 5 años el 54,1% de los pacientes sin rechazos agudos en el primer año habían sido diagnosticados de DCI, frente al 73,6% en el grupo que habían presentado un episodio de rechazo agudo. El 85,9% de los pacientes con 2 episodios de rechazo agudo en el primer año habían desarrollado una DCI a los 3 años del trasplante. En ambos casos, el número total de rechazos y el número de rechazos en el primer año, pierden la significación estadística como factores de riesgo de DCI en el análisis por riesgos competitivos, indicando su relación intensa con la muerte. No hubo diferencias significativas en la aparición de DCI en función del grado máximo histológico del rechazo agudo, ni de la suma total de los grados en el primer año.

El rechazo agudo tardío (posterior al primer año postrasplante) se correlacionó significativamente con la DCI. El HR en el análisis por causa específica fue de 1,73 (IC 95%: 0,86 – 3,47) pero analizado por riesgos competitivos junto al evento muerte, el HR fue de 2,21 (IC 95%: 1,19 – 4,10), lo cual indica la alta especificidad del rechazo tardío como factor predictivo de DCI (Figura 29).

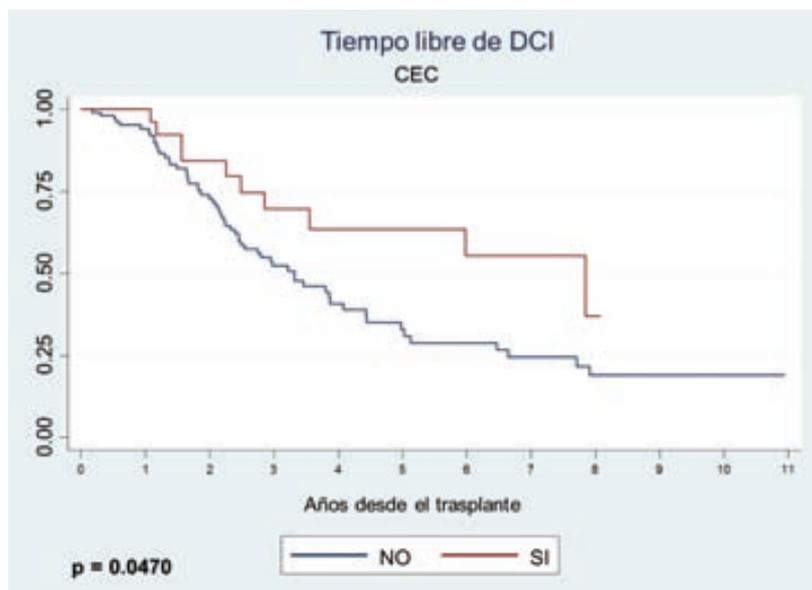


**Figura 28.** DCI estratificado por el número de rechazos agudos histológicos. Se observa aumento significativo del riesgo de DCI en los pacientes con 1 o 2 episodios de rechazo agudo frente a los que no presentan rechazo.

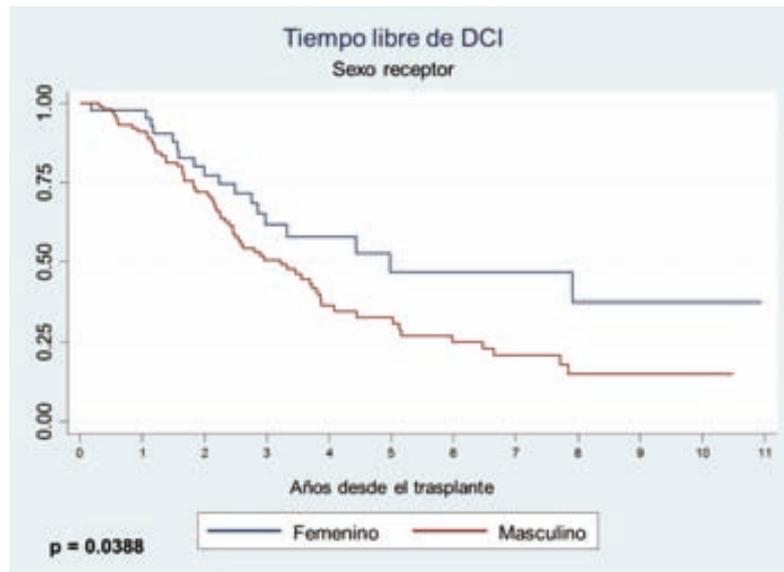


**Figura 29.** DCI estratificado por la aparición de rechazo agudo tardío. Se observa un menor tiempo libre de DCI en los pacientes que presentan un episodio de rechazo agudo tardío.

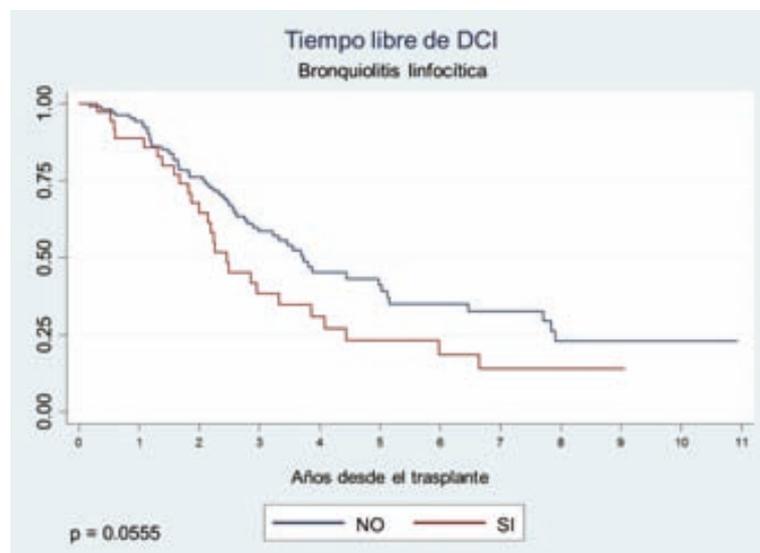
Se hallaron otros factores en el análisis univariante que se correlacionaron significativamente con el riesgo de DCI, como la utilización de CEC en el implante pulmonar (Figura 30), el sexo del receptor (Figura 31), la presencia en una biopsia transbronquial de bronquiolitis linfocítica (Figura 32) y el FEV<sub>1</sub> basal alcanzado en la evolución postoperatoria (Tabla VII). La CEC resultó ser un factor protector de DCI con un HR en el análisis por riesgos competitivos de 0,48 (IC 95%: 0,25 – 0,93). El sexo masculino en el receptor, fue un factor de riesgo significativo de DCI con un HR de 1,73 (IC 95%: 1,02 – 2,92). La bronquiolitis linfocítica se asoció significativamente con la DCI en el análisis por riesgos competitivos con un HR de 1,63 (IC 95%: 1,03 – 2,60). En cuanto a la función pulmonar basal, a mayor FEV<sub>1</sub> alcanzado en el seguimiento, menor fue la incidencia de DCI posterior. El HR por cada unidad de aumento en litros del FEV<sub>1</sub> fue de 0,72 (IC 95%: 0,54 – 0,96) y el HR por cada 10 unidades de aumento del porcentaje del FEV<sub>1</sub> fue de 0,82 (IC 95%: 0,74 – 0,90).



**Figura 30.** DCI estratificado por la utilización de CEC. Se observa una incidencia de DCI significativamente menor en el grupo de pacientes que precisaron CEC en el momento del implante pulmonar.



**Figura 31.** DCI estratificado por el sexo del receptor. Se observa una incidencia de DCI significativamente menor en los pacientes de sexo femenino.



**Figura 32.** DCI estratificado por la presencia de bronquiolitis linfocítica en una biopsia transbronquial. Se observa un menor tiempo libre de DCI en aquellos pacientes que presentaron algún episodio de bronquiolitis linfocítica.

Se analizaron otras variables que no mostraron significación estadística como factores de riesgo de DCI, como la edad y la causa de muerte de los donantes, la edad del receptor, la era en la que se realizó el implante, el tipo de trasplante (unilateral o bilateral), la disfunción primaria del injerto, el tiempo total de isquemia, los días de ventilación mecánica en el postoperatorio y el FEF<sub>25-75</sub> basal. La patología que supuso la indicación del trasplante globalmente no se correlacionó significativamente con la DCI, a pesar de que algunas patologías como la fibrosis pulmonar, la fibrosis quística y la linfangioleiomiomatosis mostraron un menor riesgo en comparación con la EPOC, con un HR de 0,66 (IC 95%: 0,40 – 1,10), 0,31 (IC 95%: 0,10 – 1,01) y 0,10 (IC 95%: 0,01 – 0,74) respectivamente (Tabla VII).

**Tabla VII.** Análisis univariante por causa específica y por riesgos competitivos de los factores de riesgo de la disfunción crónica del injerto.

Variable	Análisis por causa específica		Análisis por riesgos competitivos	
	HR (IC 95%)	valor p	HR (IC 95%)	valor p
<b>Nº incompatibilidades HLA</b>				
2	1	0,376		0,632
3	0,97 (0,20 – 4,57)		0,94 (0,29 – 3,10)	
4	1,01 (0,23 – 4,42)		0,82 (0,29 – 2,33)	
5	1,67 (0,40 – 6,92)		1,24 (0,48 – 3,23)	
6	1,25 (0,29 – 5,47)		0,91 (0,33 – 2,53)	
<b>Grupo compatibilidad HLA</b>				
GC (2,3,4 incompatibilidades)	1	0,075	1	0,274
GI (5,6 incompatibilidades)	1,54 (0,96 – 2,47)		1,30 (0,81 – 2,09)	
<b>Locus HLA A</b>				
0,1 incompatibilidades	1	0,897	1	0,725
2 incompatibilidades	0,97 (0,63 – 1,50)		0,93 (0,60 – 1,42)	
<b>Locus HLA B</b>				
0,1 incompatibilidades	1	0,702	1	0,924
2 incompatibilidades	1,10 (0,68 – 1,77)		0,98 (0,60 – 1,60)	
<b>Locus HLA DR</b>				
0,1 incompatibilidades	1	0,182	1	0,465
2 incompatibilidades	1,36 (0,87 – 2,13)		1,18 (0,76 – 1,84)	
<b>Nº infecciones CMV</b>				
0	1	0,274	1	0,839
1	1,05 (0,50 – 2,20)		1,03 (0,53 – 2,00)	
> 1	1,45 (0,91 – 2,31)		1,15 (0,72 – 1,84)	
Neumonitis CMV	<b>2,44 (1,21 – 4,92)</b>	<b>0,012</b>	1,46 (0,73 – 2,90)	0,285
<b>Nº rechazos agudos histológicos</b>				
0	1	<b>0,016</b>	1	0,161
1	1,43 (0,88 – 2,30)		1,26 (0,79 – 2,01)	
2	<b>3,03 (1,52 – 6,01)</b>		<b>2,06 (1,08 – 3,93)</b>	
3	1,86 (0,25 – 13,6)		0,67 (0,06 – 7,37)	
Rechazo agudo tardío	1,73 (0,86 – 3,47)	0,122	<b>2,21 (1,19 – 4,10)</b>	<b>0,012</b>
Bronquiolitis linfocítica	1,57 (0,99 – 2,51)	0,058	<b>1,63 (1,03 – 2,60)</b>	<b>0,038</b>
Sexo receptor (masculino)	<b>1,73 (1,02 – 2,92)</b>	<b>0,041</b>	<b>1,73 (1,02 – 2,92)</b>	<b>0,042</b>
CEC	0,51 (0,26 – 1)	0,051	<b>0,48 (0,25 – 0,93)</b>	<b>0,028</b>
FEV <sub>1</sub> basal (L) <sup>a</sup>	<b>0,72 (0,54 – 0,96)</b>	<b>0,023</b>	0,95 (0,74 – 1,22)	0,692
FEV <sub>1</sub> basal (%) <sup>b</sup>	<b>0,82 (0,74 – 0,90)</b>	<b>0,001</b>	0,90 (0,82 – 1)	0,094
Tipo trasplante (bilateral)	1,22 (0,70 – 2,11)	0,483	1,29 (0,77 – 2,16)	0,334
Indicación trasplante (referencia EPOC)		0,055		<b>&lt; 0,01</b>
FP	0,66 (0,40 – 1,10)		0,62 (0,38 – 1,01)	
FQ	0,31 (0,10 – 1,01)		0,37 (0,12 – 1,14)	
LAM	<b>0,10 (0,01 – 0,74)</b>		<b>0,15 (0,03 – 0,83)</b>	

HR, razón de tasas de riesgo; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; GC, grupo HLA compatible; GI, grupo HLA incompatible; CMV, citomegalovirus; CEC, circulación extracorpórea; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FP, fibrosis pulmonar; FQ, fibrosis quística; LAM, linfangoileiomatosis.

Negrita, p o IC estadísticamente significativo.

<sup>a</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada unidad de aumento en litros.

<sup>b</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada 10 unidades de aumento del porcentaje sobre el teórico.

### 5.4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante, estudiando todas las variables del análisis univariante incluida la compatibilidad HLA, solamente la neumonitis por CMV y el FEV<sub>1</sub> basal medido en porcentaje sobre el teórico, resultaron ser factores de riesgo independientes de DCI en el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Tabla VIII). Ninguno de los factores relacionados con la compatibilidad HLA tuvieron una influencia significativa sobre la DCI por lo que no están presentes en el modelo final.

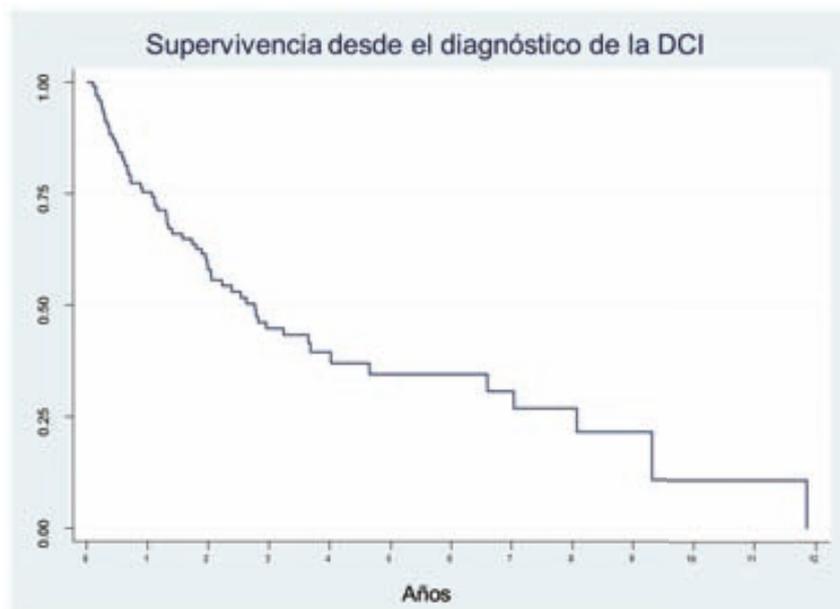
El riesgo de DCI en los pacientes que presentaron un episodio de neumonitis por CMV se multiplica por 2,52 (IC 95%: 1,25 – 5,10). En cuanto al FEV<sub>1</sub>, por cada 10 unidades de aumento del porcentaje del FEV<sub>1</sub> basal alcanzado en la evolución postrasplante, tuvieron un HR protector de 0,82 (IC 95%: 0,74 – 0,90). Si calculamos el inverso de este valor, observamos que por cada 10 unidades de descenso del porcentaje del FEV<sub>1</sub> basal, el riesgo de DCI se multiplica por 1,22 (IC 95%: 1,11 – 1,35).

**Tabla VIII.** Análisis multivariante de los factores de riesgo de la disfunción crónica del injerto. Modelo final de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables estadísticamente significativas comparadas con la compatibilidad HLA.

GC (2,3,4 incompatibilidades)	1		
GI (5,6 incompatibilidades)	1,25	0,76 – 2,06	
Neumonitis CMV	<b>2,52</b>	<b>1,25 – 5,10</b>	<b>0,010</b>
FEV <sub>1</sub> basal (%) <sup>a</sup>	<b>0,82</b>	<b>0,74 – 0,90</b>	<b>0,001</b>

## 5.5. INFLUENCIA DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

En la evolución posterior al diagnóstico de la DCI, se observó una supervivencia al año, a los 3 y a los 5 años, del 75,4%, 44,7% y 34,6% respectivamente (Figura 33).



**Figura 33.** Supervivencia a largo plazo a partir del momento del diagnóstico de la DCI.

En el análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad, la DCI fue un factor predictivo significativo e independiente de muerte. El riesgo de fallecer de los pacientes en los que se diagnosticaba la DCI se multiplicaba por 5,90 (IC 95%: 3,19 – 10,93). Los otros factores que influían significativamente en la supervivencia a largo plazo fueron el FEV1 basal alcanzado en la evolución postrasplante y las infecciones por el CMV (Tabla IX). Si tenemos en cuenta el grado de BOS en el momento del diagnóstico de la DCI, observamos que a mayor grado, mayor es el riesgo de muerte, que se multiplica por 4,65 en el BOS 1, por 5,75 en el BOS 2 y por 16,61 en el BOS 3 (Tabla X).

**Tabla IX.** Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad incluyendo la DCI como variable dependiente del tiempo. Modelo final de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables estadísticamente significativas.

Variable	HR	IC 95%	Valor p
DCI	5,90	3,19 – 10,93	< 0,001
Nº infecciones CMV			< 0,001
0	1		
1	1,14	0,41 – 3,20	
>1	2,90	1,59 – 5,28	
FEV <sub>1</sub> basal (%)	0,82	0,74 – 0,90	0,015

HR, razón de tasas de riesgo; IC 95%, intervalo de confianza al 95; DCI, disfunción crónica del injerto; CMV, citomegalovirus; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

<sup>a</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada 10 unidades de aumento del porcentaje sobre el teórico.

**Tabla X.** Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad incluyendo la variable DCI como variable dependiente del tiempo y desglosada en los grados de BOS. Modelo final de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables estadísticamente significativas.

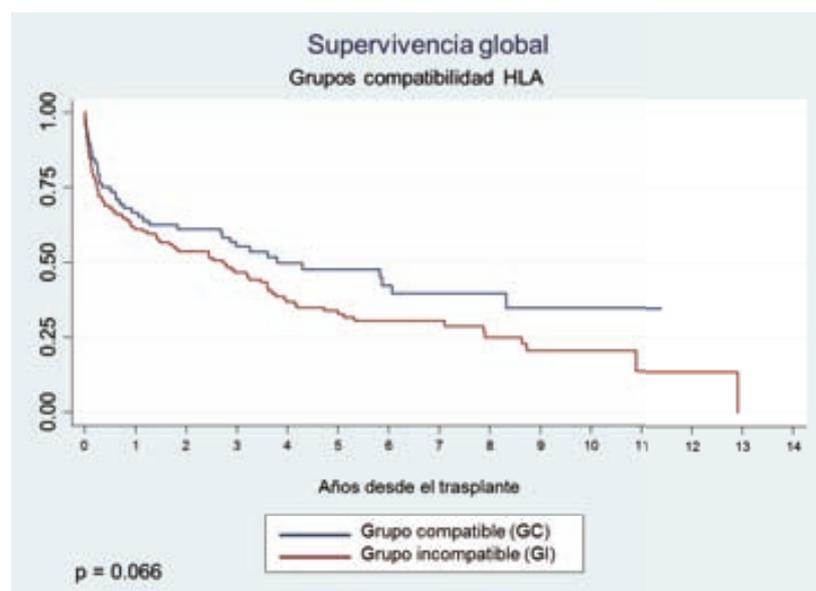
Variable	HR	IC 95%	Valor p
DCI			< 0,001
BOS 1	4,65	2,24 – 9,65	
BOS 2	5,75	2,87 – 11,51	
BOS 3	16,61	5,92 – 46,57	
Nº infecciones CMV			< 0,001
0	1		
1	1	0,35 – 2,85	
>1	2,85	1,56 – 5,20	
FEV <sub>1</sub> basal (%) <sup>a</sup>	0,82	0,74 – 0,90	0,005

HR, razón de tasas de riesgo; IC 95%, intervalo de confianza al 95; DCI, disfunción crónica del injerto; BOS, síndrome de bronquiolitis obliterante; CMV, citomegalovirus; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

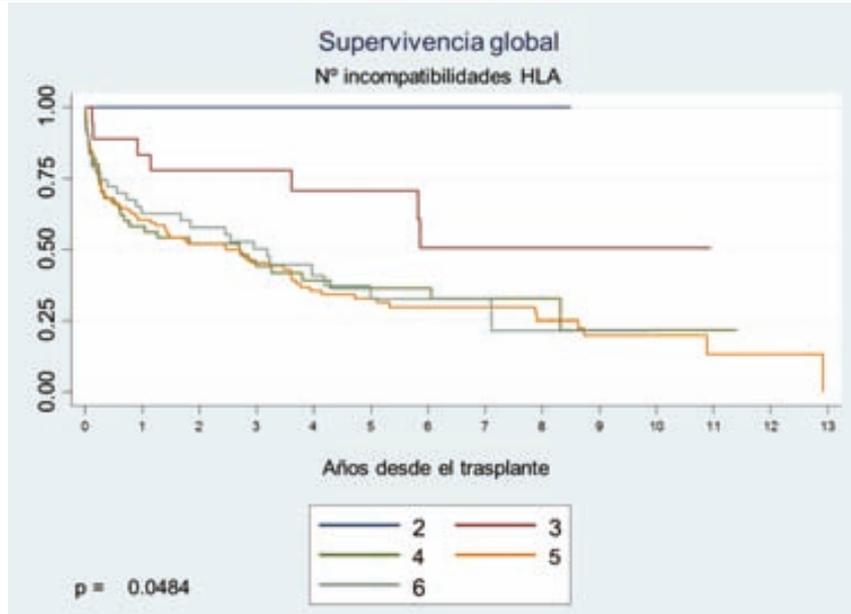
<sup>a</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada 10 unidades de aumento del porcentaje sobre el teórico.

## 5.6. INFLUENCIA DE LA COMPATIBILIDAD HLA SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO

En el análisis de todos los pacientes con datos completos sobre la compatibilidad HLA, se observó una supervivencia global superior en el grupo compatible (2, 3 o 4 incompatibilidades) que no alcanzó la significación estadística (Figura 34). La evolución de la supervivencia en ambos grupos fue similar durante el primer año, y a partir de este momento comenzó a incrementarse la diferencia en la supervivencia entre los pacientes HLA compatibles y los incompatibles. La supervivencia al mes, a los 6 meses, al año, a los 3 y 5 años fue del 87,8%, 73%, 64,9%, 55,3% y 46,4% en el grupo compatible, y 82,8%, 65,5%, 58,6%, 44,8% y 32,5% en el grupo incompatible. Si dividimos los pacientes en función del número total de incompatibilidades HLA, observamos que los grupos con 2 y 3 incompatibilidades, que contienen 4 y 18 pacientes respectivamente, obtuvieron una supervivencia significativamente superior al resto de grupos (Figura 35). En el grupo con 2 incompatibilidades es poco valorable por el escaso número de pacientes, pero no observamos fallecimientos durante el tiempo de seguimiento, con 2 pacientes superando los 5 años de supervivencia. El grupo con 3 incompatibilidades presentó una supervivencia a los 5 años del 70,7% frente al 32,5% en el grupo con 6 incompatibilidades.

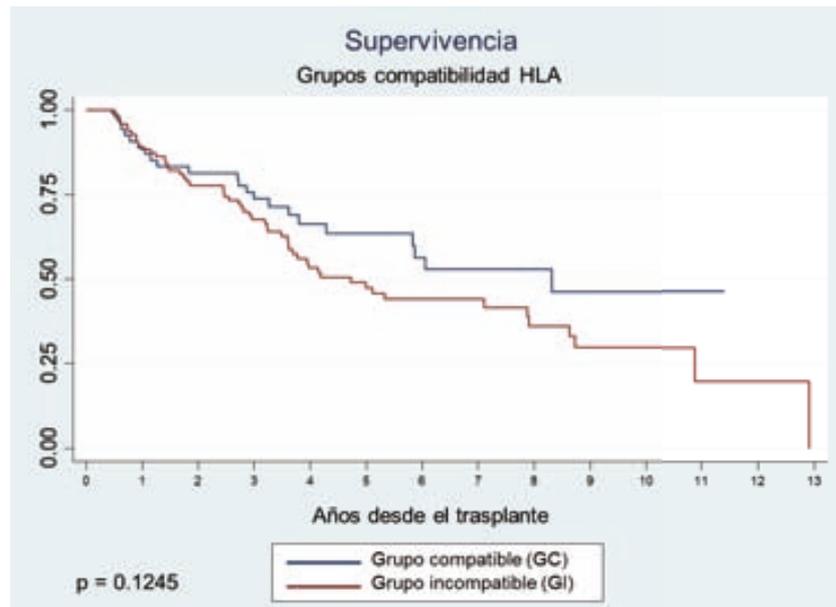


**Figura 34.** Supervivencia global estratificada por el grupo de compatibilidad HLA. Se observa un descenso de la curva similar en ambos grupos durante el primer año y posteriormente el grupo compatible muestra una mayor supervivencia. GC, grupo compatible (2, 3 y 4 incompatibilidades).

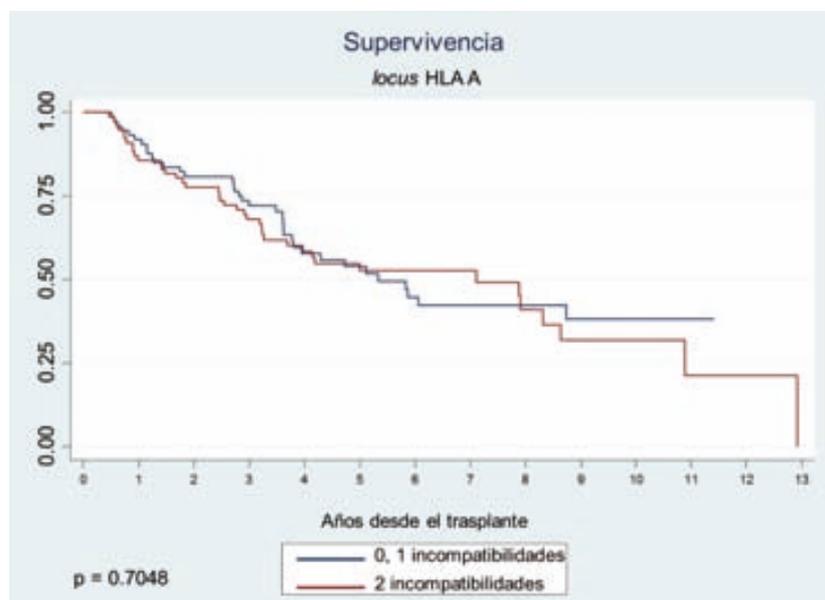


**Figura 35.** Supervivencia global estratificada por el número total de incompatibilidades HLA. Se observa una diferencia estadísticamente significativa a favor de los pacientes con 2 y 3 incompatibilidades HLA.

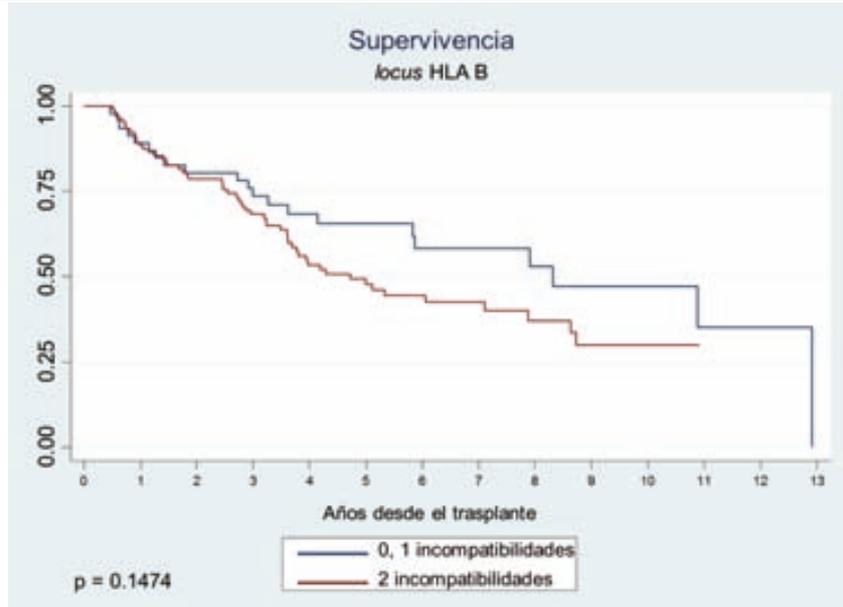
En el análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad por el método de Cox con el grupo de pacientes con supervivencia superior a los 6 meses, la compatibilidad HLA no tuvo una influencia significativa sobre la supervivencia a largo plazo (Tabla XI). El riesgo de muerte en el grupo HLA incompatible (5,6 incompatibilidades) se multiplicaba por 1,47 (IC 95%: 0,90 – 2,42) (Figura 36). En cuanto a los *locus* HLA, únicamente en el B y en el DR hubo un ligero aumento del riesgo de muerte no significativo con un HR de 1,46 y 1,28 respectivamente (Figuras 37, 38 y 39).



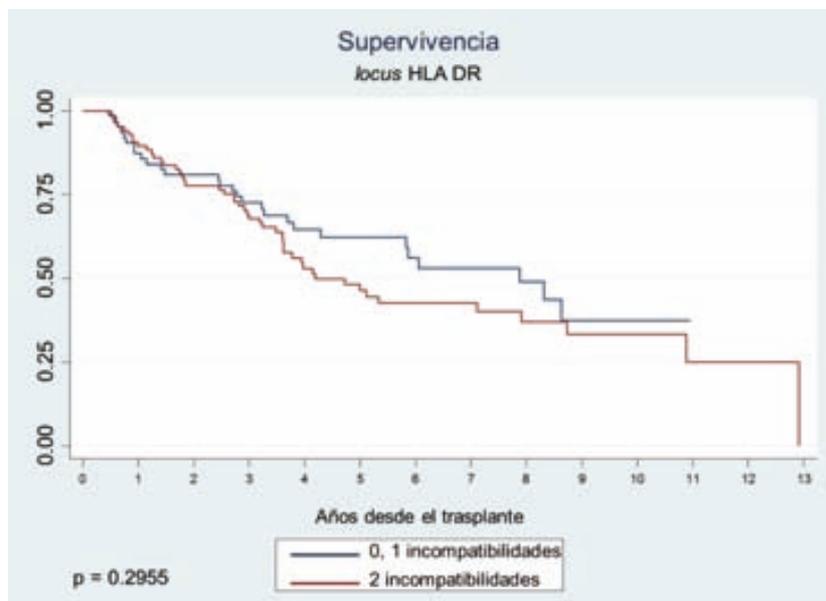
**Figura 36.** Supervivencia estratificada por el grupo de compatibilidad HLA. Se observa una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia a largo plazo en el grupo HLA compatible. GC, grupo compatible (2, 3 y 4 incompatibilidades) GI, grupo incompatible (5 y 6 incompatibilidades)



**Figura 37.** Supervivencia estratificada por el número de incompatibilidades en el locus HLA A (0, 1 vs 2 incompatibilidades). No se observan diferencias entre ambos grupos.

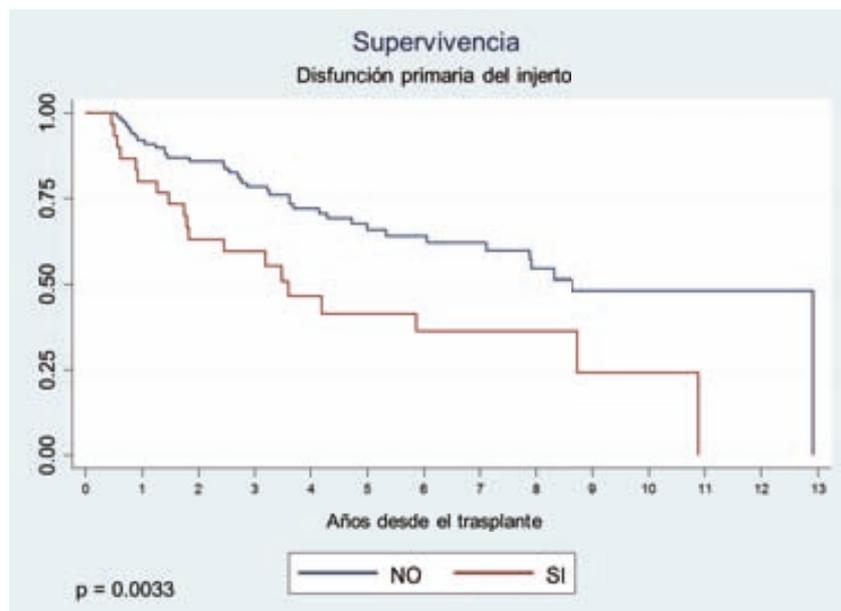


**Figura 38.** Supervivencia estratificada por el número de incompatibilidades en el locus HLA B (0, 1 vs 2 incompatibilidades). Se observa una mejoría de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con 0 o 1 incompatibilidad en el *locus* B pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

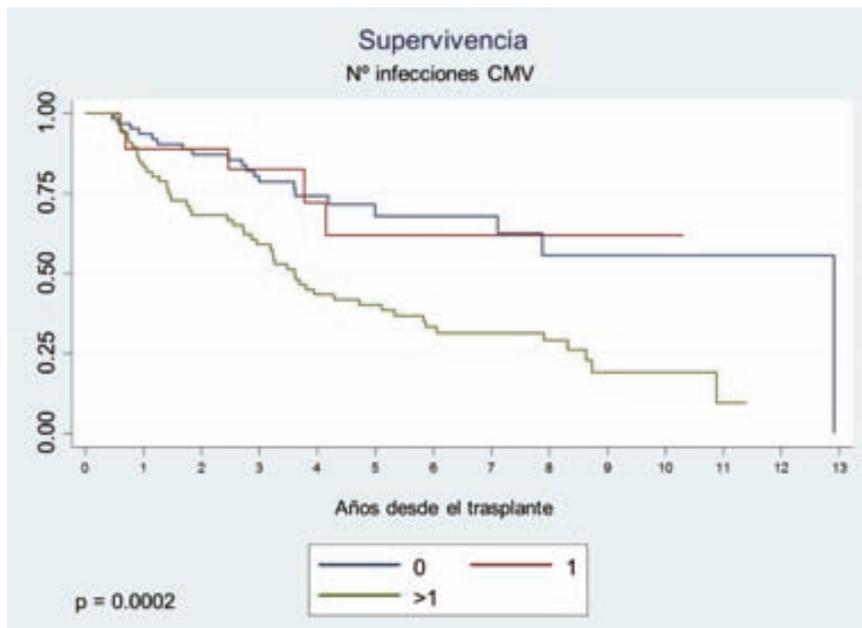


**Figura 39.** Supervivencia estratificada por el número de incompatibilidades en el locus HLA DR (0, 1 vs 2 incompatibilidades). Se observa una mejoría de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con 0 o 1 incompatibilidad en el *locus* DR pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

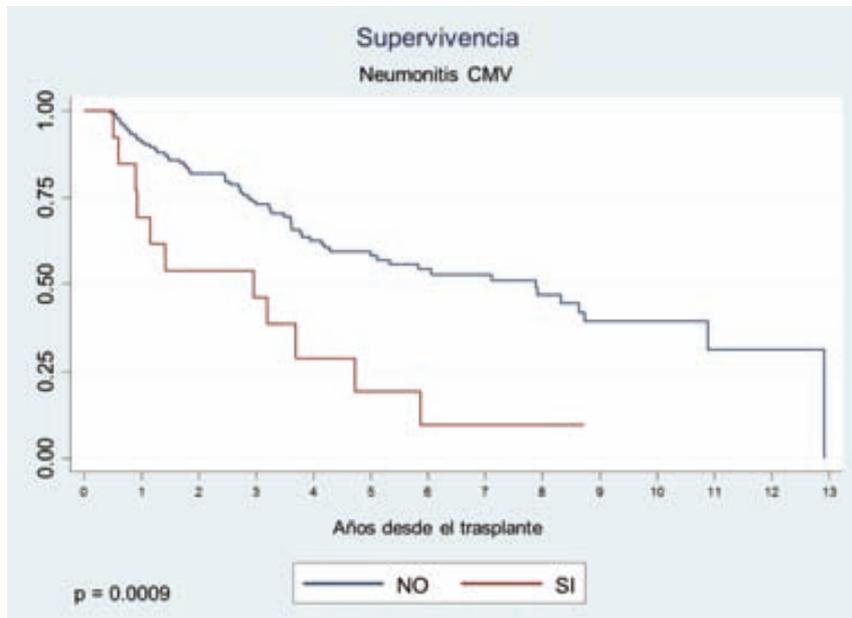
En el análisis univariante, las variables que resultaron significativas como factores de riesgo de mortalidad a largo plazo condicionado a un seguimiento superior a 6 meses, fueron la disfunción primaria del injerto grave (Figura 40), la infección y la neumonitis por el CMV (Figura 41 y 42), el número de rechazos agudos histológicos (Figura 43) y la suma total de los grados de rechazo agudo en el primer año, la función pulmonar basal y la función pulmonar en el momento del diagnóstico de la DCI, medidas ambas mediante el FEV<sub>1</sub> y el FEF<sub>25-75</sub> (Tabla XI). Otras variables analizadas como la edad y causa de muerte del donante, la edad y el sexo del receptor, la patología que causó la indicación del trasplante, la época en la que se realizó el trasplante, el tipo de trasplante, el tiempo de isquemia máxima, la utilización de CEC en el implante, los días de VM postrasplante y la bronquiolitis linfocítica, no demostraron un efecto significativo sobre la mortalidad a largo plazo (Tabla XI).



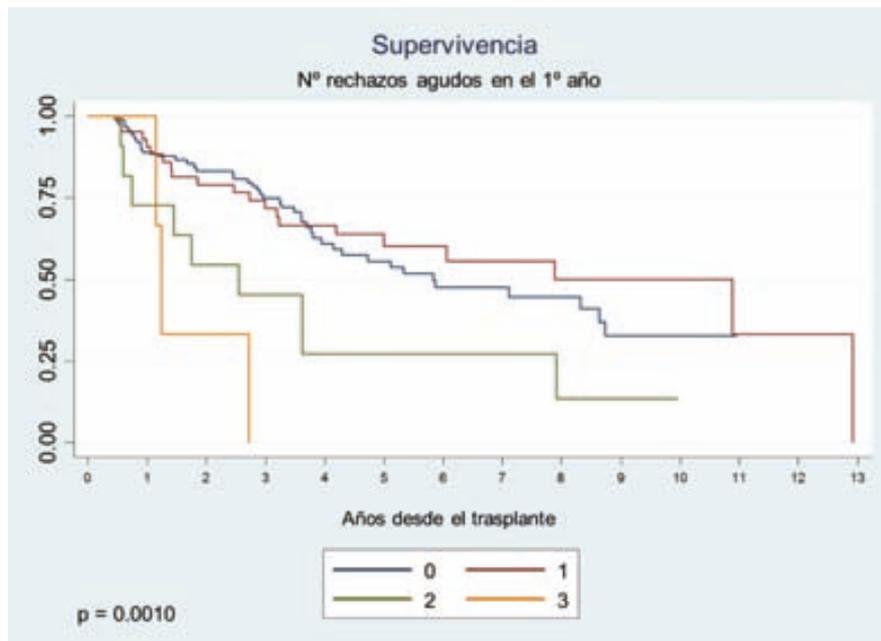
**Figura 40.** Supervivencia estratificada por el diagnóstico de DPI en el postoperatorio del trasplante. Se observa una supervivencia a largo plazo significativamente mayor en los pacientes que no presentaron DPI.



**Figura 41.** Supervivencia estratificada por el número de episodios de infección por el CMV. Se observa una supervivencia a largo plazo significativamente menor en los pacientes que presentaron más de un episodio de infección por el CMV.



**Figura 42.** Supervivencia estratificada por la presencia de un episodio de neumonitis por el CMV. Se observa una supervivencia a largo plazo significativamente menor en los pacientes que presentaron neumonitis por el CMV.



**Figura 43.** Supervivencia estratificada por el número de episodios de rechazo agudo diagnosticado histológicamente en el primer año postrasplante. Se observa una menor supervivencia a largo plazo, cuanto mayor es el número de episodios de rechazo agudo.

**Tabla XI.** Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad a largo plazo por el método de riesgos proporcionales de Cox.

GC (2,3,4 incompatibilidades)	1	
GI (5,6 incompatibilidades)	1,47 (0,90 – 2,42)	
Locus HLA A		0,705
0,1 incompatibilidades	1	
2 incompatibilidades	1,09 (0,69 – 1,72)	
Locus HLA B		0,149
0,1 incompatibilidades	1	
2 incompatibilidades	1,46 (0,87 – 2,45)	
Locus HLA DR		0,297
0,1 incompatibilidades	1	
2 incompatibilidades	1,28 (0,80 – 2,05)	
Nº infecciones CMV		<b>&lt; 0,001</b>
0	1	
1	0,98 (0,36 – 2,62)	
> 1	<b>2,66 (1,56 – 4,52)</b>	
Neumonitis CMV	<b>2,84 (1,49 – 5,42)</b>	<b>0,001</b>
Nº rechazos agudos histológicos		<b>0,003</b>
0	1	
1	0,84 (0,49 – 1,45)	
2	<b>2,21 (1,07 – 4,54)</b>	
3	<b>5,72 (1,72 – 19,04)</b>	
Suma de grados de rechazo agudo		<b>0,005</b>
0	1	
1	1,15 (0,41 – 3,22)	
2	0,79 (0,43 – 1,46)	
3	0,97 (0,21 – 3,59)	
4	1,95 (0,83 – 4,61)	
5	2,06 (0,50 – 8,54)	
6	<b>13,66 (3,12 – 59,79)</b>	
7	<b>5,28 (1,25 – 22,32)</b>	
Rechazo agudo tardío	1,71 (0,82 – 3,59)	0,153
Bronquiolitis linfocítica	1,43 (0,88 – 2,33)	0,152
DPI	<b>2,25 (1,29 – 3,92)</b>	<b>0,004</b>
FEV <sub>1</sub> basal (L) <sup>a</sup>	<b>0,54 (0,39 – 0,74)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
FEV <sub>1</sub> basal (%) <sup>b</sup>	<b>0,82 (0,66 – 0,90)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Sexo receptor (masculino)	1,29 (0,77 – 2,17)	0,332
Tipo trasplante (bilateral)	0,97 (0,56 – 1,67)	0,901
CEC	0,93 (0,50 – 1,75)	0,827

HR, razón de tasas de riesgo; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; GC, grupo HLA compatible; GI, grupo HLA incompatible; CMV, citomegalovirus; DPI, disfunción primaria del injerto; CEC, circulación extracorpórea; FEV<sub>1</sub>, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Negrita, p o IC estadísticamente significativo.

<sup>a</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada unidad de aumento en litros.

<sup>b</sup>HR del FEV<sub>1</sub> basal expresado por cada 10 unidades de aumento del porcentaje sobre el teórico.

En el análisis multivariante incluyendo todas las variables del univariante, los factores de riesgo independientes de mortalidad a largo plazo en el modelo de riesgos proporcionales de Cox fueron el número de infecciones por el CMV, la neumonitis por el CMV, el número de episodios de rechazo agudo en el primer año y el FEV<sub>1</sub> basal en porcentaje alcanzado durante la evolución postrasplante (Tabla XII).

**Tabla XII.** Análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad a largo plazo. Modelo final de regresión de riesgos proporcionales de Cox con las variables estadísticamente significativas comparadas con la compatibilidad HLA.

GC (2,3,4 incompatibilidades)	1		
GI (5,6 incompatibilidades)	1,44	0,82 – 2,51	
Nº infecciones CMV			<b>0,003</b>
0	1		
1	1,02	0,36 – 2,87	
>1	<b>2,68</b>	<b>1,43 – 5,03</b>	
Neumonitis CMV	<b>2,46</b>	<b>1,22 – 4,96</b>	<b>0,012</b>
Nº rechazos agudos en el 1º año			<b>0,009</b>
0	1		
1	0,76	0,43 – 1,35	
2	2,17	0,94 – 5,01	
3	<b>6,97</b>	<b>1,54 – 31,64</b>	
FEV <sub>1</sub> basal (%) <sup>a</sup>	<b>0,82</b>	<b>0,66 – 0,90</b>	<b>&lt; 0,001</b>



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. CONDICIONES DE COMPATIBILIDAD HLA EN EL TP

La compatibilidad HLA entre el donante y el receptor no se tiene en cuenta habitualmente en la distribución de órganos en el TP. Esto es debido a razones logísticas y a la escasez de donantes disponibles para pacientes con una enfermedad respiratoria en fase terminal que condiciona una esperanza de vida muy reducida. Actualmente en España, el índice de utilización de los donantes multiorgánicos para el TP está entorno al 15% y la exigencia de una determinada compatibilidad HLA supondría una dificultad añadida a la hora de seleccionar donantes adecuados.<sup>214</sup>

En nuestro caso, no hallamos ningún TP realizado con una compatibilidad HLA total o con una incompatibilidad. La mayoría de pacientes, presentaban 5 o 6 incompatibilidades lo que suponía un 66,2% de toda la serie. La máxima compatibilidad encontrada fueron 2 incompatibilidades, que presentaron solamente 4 pacientes. En la revisión de Peltz y cols sobre 7.127 trasplantes pulmonares registrados en la base de datos de la organización nacional de trasplantes de Estados Unidos (OPTN), hallaron únicamente 38 pacientes, un 0,005%, con una o ninguna incompatibilidad HLA.<sup>126</sup> Al igual que en nuestra serie, los grupos más numerosos fueron por orden, el de 5, 4 y 6 incompatibilidades con porcentajes del 35,4%, 27,3% y 20,3% respectivamente. En otra revisión publicada por Opelz y cols basada en datos de 8020 trasplantes pulmonares realizados en Norte América, Australia y Europa, un 0,014% de los pacientes se trasplantaron con una o ninguna incompatibilidad HLA y el número más frecuente de incompatibilidades era también 5 (30,9%).<sup>215</sup> Por lo tanto, observamos que de acuerdo a lo que sucede en otras regiones, en nuestro medio el trasplante de pulmón también se realiza en condiciones de alta incompatibilidad HLA.

El *locus* HLA en el que podemos encontrar una compatibilidad total con mayor frecuencia es el A. En la serie estudiada, hallamos un 5,5% de pacientes con 0 incompatibilidades en el *locus* A, similar a la serie de Peltz (7,5%) o de

Opelz (11,1%).<sup>126, 215</sup>. Por el contrario, el *locus* B presenta el porcentaje más alto de incompatibilidad total, que en nuestros pacientes fue del 76,3%, frente al 69,1% y 62,9% en los trabajos de Peltz y Opelz. Los *locus* A y DR presentaron en nuestro caso una incompatibilidad total en el 51,6% y el 56,2% de los pacientes, similares a las revisiones citadas.

## 6.2. IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO EN EL TP

La disfunción crónica del injerto se considera actualmente la mayor complicación tras el TP y la principal causa de muerte, siendo responsable del 25-30% de los fallecimientos a partir del primer año. En el registro internacional de la ISHLT del año 2010 con datos de más de 12.000 pacientes y condicionado a una supervivencia de más de 2 semanas, el 49% desarrollaba un BOS a los 5 años y el 75% a los 10 años. Estas cifras no han variado en los últimos registros indicando la importancia de la DCI como factor de morbilidad a largo plazo.<sup>15</sup> En nuestra serie, el 40,4% de los pacientes se diagnosticó de un BOS a los 5 años y el 73,8% a los 10 años. A partir de los 6 meses de seguimiento postrasplante, la DCI supuso en nuestros pacientes el 51,4% de las causas de muerte.

El tiempo de aparición de la DCI presenta una gran variabilidad, que en nuestros resultados oscila entre los 2 meses y los 10 años con una mediana de 29,9 meses. Los datos difieren en gran medida entre las diferentes épocas y publicaciones, con un tiempo medio hasta el diagnóstico de DCI de 14 meses reportado por el grupo de Pittsburgh en 1993,<sup>216</sup> una mediana entre 16 y 20 meses en la revisión de Al-Githmi<sup>113</sup>, una mediana de 25 meses en el estudio del grupo de Lovaina<sup>217</sup> o una mediana de 52 o 99 meses en la serie de Jackson en función del subtipo agudo o crónico del inicio del BOS.<sup>94</sup>

El grado de BOS más frecuente en el diagnóstico fue el BOS 1 con un 54% de los pacientes que presentaban DCI, seguido del BOS 2 (33%) y el BOS 3 (13%). Nuestros datos difieren de los publicados recientemente por el grupo de Lovaina, que diagnostican el 84,5% de los pacientes en grado BOS 1 y solamente el 9,9% y el 5,6% en grados BOS 2 y BOS 3 respectivamente.<sup>217</sup>

Estas diferencias pueden ser debidas a que la serie de pacientes del grupo de Lovaina es más reciente (2002 - 2009) y progresivamente se ha ido poniendo mayor énfasis en el diagnóstico precoz de la DCI. En el estudio de Finlen Copeland y cols de la Universidad de Duke en trasplantes bipulmonares, el 74% de los pacientes se diagnosticaron con un grado BOS 1 y el 26% con grados BOS 2 o 3.<sup>174</sup>

La pérdida media de función pulmonar en el diagnóstico de la DCI en nuestro estudio fue de 0,94 L y un 28,4% de FEV<sub>1</sub>. En el caso del FEF<sub>25-75</sub> la caída es mayor siendo la media 1,8 L/s y un 56,9%. El porcentaje medio sobre el basal del FEV<sub>1</sub> en el inicio del BOS fue del 63,4%, mientras el FEF<sub>25-75</sub> ya era del 40,1%, lo que sugiere que la pérdida de FEF<sub>25-75</sub> puede anticipar el diagnóstico de la DCI. Los flujos mesoespiratorios no se utilizaron en la primera clasificación del BOS por la alta variabilidad intrasujeto y los altos valores obtenidos en los trasplantes pulmonares bilaterales en el periodo inicial postrasplante.<sup>81</sup> Por el contrario, en la última clasificación del año 2002, se incluyó como criterio de un BOS potencial (BOS 0-p) la presencia de un valor del FEF<sub>25-75</sub> igual o inferior al 75% sobre el basal.<sup>92</sup> En el estudio de Hachem y cols del grupo de St Louis, demuestran que el FEF<sub>25-75</sub> como criterio del BOS 0-p en trasplantes bipulmonares tiene poca utilidad clínica por la baja sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de BOS 1, que son del 78% y 44% respectivamente.<sup>175</sup> Si se utiliza el criterio del FEF<sub>25-75</sub> modificado que consiste en utilizar los valores basales coincidentes con el momento del FEV<sub>1</sub> basal, la especificidad mejora hasta el 88%. En el caso de los trasplante unipulmonares, los criterios espirométricos pueden variar en función de la naturaleza y el grado de la patología del pulmón nativo. Lama y cols también observaron que en este tipo de trasplantes, el FEF<sub>25-75</sub> como criterio de BOS 0-p también tiene una menor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo.<sup>176</sup>

Una vez diagnosticada la DCI, la mediana de seguimiento posterior fue de 24,1 meses, similar a los datos previamente publicados que oscilan entre 18 y 30 meses.<sup>174, 217, 218</sup> La evolución posterior a la DCI se puede ver influenciada por factores como la patología de base del receptor (EPOC o fibrosis pulmonar),<sup>218</sup> el tipo de trasplante,<sup>219</sup> la evolución de la función pulmonar

previa<sup>94</sup> o el tiempo de inicio de la DCI (precoz o tardío).<sup>174, 217</sup> Se ha demostrado que los pacientes con fibrosis pulmonar, los trasplantes unipulmonares, aquellos que se diagnostican de la DCI con una caída brusca de la función pulmonar o dentro de los 2 primeros años postrasplante, presentan una mediana de tiempo de supervivencia posterior a la DCI significativamente menor. En el trabajo de Verleden y cols del grupo de Lovaina, los pacientes con una DCI de inicio temprano (dentro de los primeros 2 años) tienen una supervivencia mediana post-DCI de 20 meses frente a 39 el grupo de DCI tardía.<sup>217</sup> En la serie de Copeland del grupo de Duke, la mediana de supervivencia varía entre 17 y 30 meses en función del tiempo de inicio de la DCI.<sup>174</sup> En nuestro caso, también hemos observado una diferencia en la evolución posterior a la DCI en función del momento de su inicio, siendo la mediana de supervivencia 21 meses cuando la DCI se diagnostica en los 2 primeros años y de 25 meses si ocurre después.

La supervivencia de nuestro grupo de pacientes posterior a la instauración de la DCI, se situó en el 75,4% en el primer año, el 44,7% a los 3 años y el 34,6% a los 5 años. En los datos publicados en la literatura, la supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico de la DCI oscila entre el 26% y el 43%.<sup>115</sup> Los datos más recientes del año 2010 publicados por el grupo de la Universidad de Carolina del Norte son similares a nuestra serie con una supervivencia al año, a los 3 años y a los 5 años de 74%, 46% y 26% respectivamente.<sup>174</sup> El grupo de Lovaina también publicó recientemente una supervivencia a los 5 años del inicio de la DCI del 32%.<sup>217</sup>

Se ha realizado un análisis de factores de riesgo de muerte mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox incluyendo la DCI como variable dependiente del tiempo, para demostrar su impacto negativo sobre la supervivencia. Se ha controlado el efecto de otros factores que pueden influir en la mortalidad a largo plazo incluyéndolos en el análisis multivariante, como son la edad y el sexo del receptor, la indicación y tipo de trasplante, la causa de muerte del donante, la época de realización del trasplante, las infecciones por el CMV, el rechazo agudo y la función pulmonar basal. La aparición de una DCI ha demostrado ser un factor de riesgo de muerte significativo, con efecto

superior a las infecciones por el CMV y al FEV<sub>1</sub> basal alcanzado tras el trasplante. El riesgo de fallecer cuando a un paciente se le diagnostica la DCI se multiplica por 5,9. En el Registro Internacional de la ISHLT del año 2010, el BOS precoz diagnosticado durante el primer año es un factor de riesgo significativo de mortalidad a los 5 años con un RR de 2,35. Es un análisis condicionado a una supervivencia mínima de un año, lo cual permite identificar los factores con mayor efecto sobre la mortalidad a largo plazo, eliminando el exceso de mortalidad temprana que algunos factores pueden ocasionar. En nuestro caso, hemos escogido como condición, una supervivencia mínima de 6 meses que consideramos oportuna para evitar el sesgo producido por la mortalidad postoperatoria y que ha sido utilizada como límite para el estudio de la DCI por algunos autores.<sup>217, 219</sup> En el estudio de la universidad de Duke con 222 trasplantes bipulmonares, utilizando la DCI como variable dependiente del tiempo en un modelo de Cox, hallan un HR no ajustado de 10,15 para el BOS precoz (en los 2 primeros años) que pasa a un HR menor que nuestra muestra de 1,84 cuando es ajustado por variables como la edad, el sexo, la era del trasplante, las infecciones por el CMV y el rechazo agudo. Las dos diferencias principales en este estudio son la presencia únicamente de trasplante bilaterales y que los datos de supervivencia del análisis multivariante de Cox se refieren al tiempo posterior al diagnóstico de la DCI y no al tiempo global postrasplante. Hadjiliadis y cols reportaron un HR de muerte de la DCI como variable dependiente del tiempo de 1,32. Este bajo riesgo puede ser debido a que su análisis está basado en pacientes con diagnóstico de EPOC, los cuales tienen un mejor pronóstico tras el diagnóstico de la DCI.<sup>218</sup>

El grado de BOS con el cual se diagnostica la DCI, puede tener un impacto clínico relevante en la supervivencia global. En nuestro análisis, tras realizar el ajuste por factores que pueden influir en la supervivencia a largo plazo, el riesgo de muerte se multiplicaba por 4,65 en caso de ser el BOS 1 el grado de diagnóstico de la DCI, y por 5,75 y 16,61 si este grado era BOS 2 o BOS 3. El tratamiento de la variable DCI como dependiente del tiempo que hemos realizado en este estudio es fundamental para controlar el efecto del tiempo del diagnóstico, ya que la detección del grado BOS 1 es más frecuente que se produzca en un periodo más temprano en la evolución postrasplante y

este hecho confiere un mayor tiempo de supervivencia a estos pacientes frente a los diagnosticados en grados BOS 2 y BOS 3 por el sesgo del adelanto diagnóstico. El grupo de Copenhague, utilizando la misma técnica estadística, hallaron un HR no significativo para BOS 1 de 1,5 y para BOS 2 de 2,1 y un HR significativo para BOS 3 de 3,4.<sup>220</sup> En esta publicación no mencionan si este análisis de Cox es multivariante controlando el efecto de otros factores de muerte. Este grupo selecciona los pacientes condicionado a una supervivencia mayor de 3 años, lo cual excluye del análisis el efecto que puede tener la DCI precoz que ha demostrado tener un mayor impacto sobre la mortalidad.<sup>174, 217</sup> Copeland y cols en su estudio con trasplantes bipulmonares, observaron un riesgo de mortalidad aumentado con un HR de 2,4 en pacientes con grados altos (BOS 2 y BOS 3) al inicio de la DCI comparado con el BOS 1. Además del grado de BOS en el momento del diagnóstico de la DCI, hay otros factores como el fenotipo restrictivo de la DCI y la presencia previa de una disfunción del injerto neutrofílica reversible, que pueden afectar negativamente a la supervivencia posterior a la DCI.<sup>217</sup> A la vista de nuestros resultados y los publicados por otros autores, el grado BOS que presentan los pacientes cuando son diagnosticados de la DCI, parece ser un predictor fiable de la evolución posterior.

### **6.3. INFLUENCIA DE LA COMPATIBILIDAD HLA Y OTROS FACTORES SOBRE LA DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL INJERTO**

El análisis de nuestra serie de trasplantes pulmonares, parece indicar que la compatibilidad de los antígenos del sistema HLA no tiene una influencia significativa en el desarrollo de la DCI. Los estudios publicados que tratan esta relación específica entre la compatibilidad HLA y la DCI muestran resultados contradictorios, existiendo autores que observan una asociación significativa,<sup>117-119, 126-128, 221</sup> otros que no hallan relación<sup>31, 84, 116, 122, 125, 222</sup> y otros que encuentran una asociación no independiente que únicamente es significativa en el análisis univariante.<sup>30, 172, 223</sup>

En nuestro estudio, no hemos hallado una asociación significativa entre el número total de incompatibilidades HLA y la DCI. No obstante, en el análisis de Kaplan-Meier parece haber una ventaja en cuanto al tiempo libre de DCI en los pacientes que presentan 3 o 4 incompatibilidades frente a 5 o 6 incompatibilidades que no alcanza la significación estadística. En el modelo univariante de Cox, el HR para DCI de los grupos con 5 y 6 incompatibilidades es de 1,67 y 1,25 respectivamente, pero con intervalos de confianza no significativos. Hemos dividido arbitrariamente la muestra en un grupo HLA compatible (2, 3 y 4 incompatibilidades) y otro HLA incompatible (5 y 6 incompatibilidades) en función de la frecuencia con la que podemos encontrar este número de compatibilidades en la práctica clínica habitual. De esta forma, vemos que en el grupo incompatible el 72,3% de los pacientes fueron diagnosticados de una DCI por criterios clínicos a los 5 años frente al 48,6% en el grupo compatible. La p de esta comparación es de 0,0731 y quizás con un número mayor de pacientes esta diferencia podría ser estadísticamente significativa. En el análisis multivariante de factores de riesgo por el método de riesgos proporcionales de Cox, se observó un HR de DCI no significativo de 1,25 en el grupo HLA incompatible. Cuando analizamos los datos por el método de riesgos competitivos, no observamos diferencia en los resultados, por lo que no se demuestra una relación de causalidad entre la comatibilidad HLA y el fenómeno de la DCI.

Uno de los inconvenientes que hallamos en nuestra serie es la ausencia de receptores altamente compatibles con los donantes en cuanto a los antígenos del sistema HLA. El grupo de pacientes con 2 incompatibilidades, a pesar de tener resultados favorables en términos del desarrollo de DCI, no es comparable por contener solamente 4 pacienetes, y no hemos encontrado un número de incompatibilidades inferior a 2, lo cual nos impide conocer los resultados en condiciones de compatibilidad máxima. En el terreno del TP, no se realiza actualmente el estudio prospectivo de la compatibilidad HLA como criterio para la distribución de los órganos.<sup>215</sup> Este hecho, impide que en series pequeñas se puedan encontrar pacientes con una elevada compatibilidad HLA y es en los grandes registros en los que se podrá estudiar este selecto grupo de pacientes. No obstante, en los estudios unicéntricos como el presente

trabajo, tendremos la ventaja de la uniformidad en los criterios diagnósticos, en la inmunosupresión, en la interpretación anatomopatológica y en las pruebas de función pulmonar, el seguimiento más estrecho de los pacientes, y la mayor exactitud y extensión de los datos recogidos.

El estudio que hasta el momento incluye el mayor número de paciente y que trata el tema de la relación entre la compatibilidad HLA y la DCI, es el publicado por Peltz y cols de la Universidad de Texas en el año 2011.<sup>126</sup> En el análisis multivariante basado en 5.579 pacientes del registro de la OPTN intervenidos entre el año 1994 y 2004, hallaron un riesgo significativamente menor de DCI a los 5 años en los pacientes con 2 o 3 incompatibilidades comparado con los que presentan 6 incompatibilidades. El menor RR fue para el grupo con 0 o 1 incompatibilidad, pero al ser un grupo con solo 33 pacientes la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este estudio existen varios problemas que hacen que debamos interpretar con cautela sus resultados en relación al impacto de la compatibilidad HLA sobre la DCI. En primer lugar, no explica los métodos utilizados para el tipaje HLA y no menciona si las especificidades HLA se han escogido al nivel más amplio (*broad*) o más concreto (*split*). No detalla la forma de diagnóstico de la DCI ni el grado de BOS y únicamente hace referencia a la presencia o ausencia de BO. El tiempo de diagnóstico de la BO es inexacto ya que al carecer de fechas toman el tiempo medio entre los 2 registros anuales en los que se produjo el cambio en el estado de la BO. Esto puede producir un error en el tiempo de aparición de la DCI de hasta 6 meses. Por último, el hecho de utilizar un gran número de pacientes facilita que pequeñas diferencias resulten estadísticamente significativas a pesar de suponer un impacto clínico bajo. El RR de DCI a los 5 años para el grupo de 2 y 3 incompatibilidades es de 0,74 y 0,76, cuyos inversos son 1,35 y 1,31 lo cual indica que el riesgo de presentar una DCI a los 5 años si se tienen 6 incompatibilidades HLA se multiplica por 1,35 comparado con 2 incompatibilidades y por 1,31 comparado con 3 incompatibilidades. Esto representa un efecto clínico que podríamos considerar de mínimo impacto. Este efecto, no fue controlado por la presencia de rechazo agudo o infecciones por CMV, lo que imposibilita el afirmar si la compatibilidad HLA tiene una influencia independiente de estos factores en la aparición de la

DCI. Otro estudio basado en 1.796 pacientes incluidos en el registro de la UNOS, no demostró una relación significativa entre el número total de incompatibilidades HLA y la DCI.<sup>125</sup> El seguimiento postoperatorio fue de 1 año, inadecuado para el estudio de la DCI, y como otros estudios basados en registros carece de control de eventos relevantes del seguimiento como son el rechazo agudo y la infección por el CMV.

Existen varios estudios unicéntricos de series pequeñas que han demostrado una asociación significativa entre la compatibilidad HLA y la DCI.<sup>117-119, 127, 128, 221</sup> Todos ellos analizan pacientes trasplantados antes del año 2000, y es razonable pensar que con la mejora de la terapia inmunosupresora, actualmente, el efecto que las incompatibilidades en el sistema HLA tienen sobre el desarrollo de la DCI es menor. El grupo de TP Francés en una revisión de 182 pacientes, encontraron una menor incidencia de BOS en los pacientes con una mejor compatibilidad en el *locus* A del HLA, con un HR de 1,75 en el análisis multivariante para el grupo con 2 incompatibilidades en dicho *locus*. Un tercio de los trasplantes eran cardiopulmonares lo cual puede producir una variación de los resultados teniendo en cuenta que la incidencia de la DCI en el trasplante cardiopulmonar es menor que en el TP aislado.<sup>15</sup> Chalermkulrat y cols de la Universidad de Carolina del Norte, demostraron una relación significativa entre la compatibilidad HLA y la severidad de la DCI, restringiendo el periodo de tiempo de estudio a los 4 años.<sup>119</sup> Los pacientes aumentaban su riesgo de padecer un grado más alto de BOS 1,84 veces por cada incompatibilidad HLA de clase I. Utilizaron un modelo multivariante con variables previas al trasplante y otro en el que añadían variables que se presentaban en el periodo posterior, como el rechazo agudo y la infección por el CMV, y en ambos se mantenía la relación significativa entre la compatibilidad HLA y la severidad del BOS. Schulman y cols mediante el método de regresión de Cox, detectaron un HR de BO o BOS para el grupo con 2 incompatibilidades en el *locus* A de 2,1 similar a los episodios de rechazo agudo A2 o superior o a la neumonitis por el CMV.<sup>127</sup> Tienen una alta incidencia de DCI del 56% a los 3 años porque contemplan para el diagnóstico, tanto los criterios de función respiratoria (BOS) como la presencia de signos anatomopatológicos sugestivos (BO). Van den Berg y cols del grupo holandés de Groningen, hallaron una

influencia significativa de la compatibilidad HLA sobre el BOS grado I y II pero con un seguimiento medio de 24 meses, que contrasta con el seguimiento medio obtenido en nuestro estudio de 53 meses, y que probablemente sea insuficiente para realizar un análisis riguroso del fenómeno de la DCI.<sup>118</sup> Ellos señalan como posible causa de este efecto su menor nivel de inmunosupresión utilizado frente a otros grupos, lo cual apoyaría la teoría de que el manejo de la inmunosupresión es capaz de anular o disminuir la asociación entre la incompatibilidad HLA y la DCI. El grupo de Pittsburgh, con un seguimiento medio corto de 21 meses, hallaron una asociación significativa entre la compatibilidad en el *locus* A y el desarrollo de BOS.<sup>221</sup> En su estudio, el 50% de los pacientes habían desarrollado el BOS a los 3 años, y éstas son cifras que no reflejan la tendencia actual. Kroshus y cols distinguieron entre la presencia de BO o de BOS, y observaron que la compatibilidad en el locus A predecía en el análisis univariante y multivariante la aparición del BOS, pero no de la BO basada únicamente en criterios patológicos.<sup>117</sup> En ninguno de los estudios que se han citado en los que se ha demostrado una influencia significativa de las incompatibilidades HLA sobre el desarrollo de DCI, se utilizó la técnica estadística del análisis por riesgos competitivos. Según algunos autores, esta técnica es la indicada cuando estamos analizando la incidencia de un evento tardío como el rechazo crónico en el trasplante de órganos, puesto que la muerte por otras causas actúa claramente como evento competitivo que afecta a la incidencia de la DCI.<sup>212</sup> Por lo tanto, con el método de Kaplan-Meier o el modelo de riesgos proporcionales de Cox que sobrestiman el riesgo del evento tardío, no podremos afirmar con rotundidad que el factor estudiado (en este caso la compatibilidad HLA) actúa como factor de causalidad en el desarrollo de la DCI. Podría ocurrir que existiera un exceso de mortalidad temprana por otra causa en un grupo determinado de pacientes, alterándose los resultados por la menor incidencia del evento tardío estudiado.

Algunos autores han hallado una asociación débil entre la compatibilidad HLA y la DCI, significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante cuando el efecto era controlado por otros factores.<sup>30, 172, 223</sup> Heng y cols obtuvieron un HR significativo de 1,32 para el desarrollo de BOS por cada incompatibilidad HLA, pero perdía la significación en el análisis multivariante.

Los autores concluyen que el efecto que la compatibilidad ejerce sobre la DCI es a través del incremento de los episodios de rechazo agudo. En un estudio reciente de la Universidad de Virginia en el que analizan la influencia de los factores relacionados con el donante en el desarrollo de la DCI, observaron un riesgo significativamente mayor de BOS en función del número total de incompatibilidades HLA y en el *locus* A, con un RR de 1,08 y 1,13 respectivamente.<sup>172</sup> En el análisis multivariante incluidos otros factores del donante, se perdió la significación estadística frente a otros factores que sí demostraron su efecto independiente sobre el BOS como la PaO<sub>2</sub> mayor de 509 mmHg, la edad igual o mayor de 60 años o el tabaquismo.

En otros estudios unicéntricos que investigaron la relación entre la compatibilidad HLA y la DCI, no se demostró una asociación significativa.<sup>31, 84, 116, 122, 222</sup> Husain y cols del grupo de Loyola con una serie de 134 pacientes, en un análisis sin ajuste por el tiempo de seguimiento, compararon las características de los pacientes que habían presentado BOS frente al resto.<sup>122</sup> Hallaron diferencias en la incidencia de rechazo agudo y bronquiolitis linfocítica, pero no del número total de incompatibilidades HLA ni en los diferentes *locus*. Los grupos de Stanford<sup>31</sup> y Cambridge<sup>116</sup>, en sendos estudios de factores de riesgo con modelos de Cox con series de pacientes en las que predominaban los trasplantes cardiopulmonares, no hallaron diferencias significativas en el desarrollo de BOS en función de la compatibilidad HLA. El grupo de Viena, a pesar de observar una diferencia en la aparición de BOS en función de la compatibilidad en los *locus* B y DR, ésta no era estadísticamente significativa, probablemente por el reducido número de pacientes en los grupos de máxima compatibilidad.<sup>222</sup>

En cuanto a la importancia de cada *locus* del HLA como factores de riesgo de DCI, el *locus* A de forma aislada y los *locus* de clase I globalmente (A y B) han sido mayoritariamente implicados en esta relación.<sup>117, 119, 126-128, 221</sup> En la revisión del grupo de Texas, en el análisis univariante y multivariante, la presencia de 2 o 3 incompatibilidades en el HLA de clase I tenía una ventaja significativa en cuanto a la aparición de BOS comparado con 4 incompatibilidades. Las incompatibilidades en el HLA de clase II no tenían una

relación significativa. Ellos sugieren como explicación, el cambio que se produce en la expresión de los antígenos HLA a lo largo del periodo postrasplante. Durante el primer año, el órgano contiene células presentadoras de antígenos del donante que expresan moléculas del sistema HLA de clase II y que intervienen en los mecanismos del rechazo agudo. Posteriormente, estas células desaparecen y toman protagonismo el resto de tipos celulares que expresan mayoritariamente moléculas HLA de clase I, contra las que irán dirigidos los fenómenos inmunológicos tardíos implicados en la DCI. Esto coincide con el hecho demostrado que indica que la expresión crónica de moléculas HLA de clase I en los macrófagos alveolares y en las células epiteliales bronquiales contribuye al desarrollo de BOS.<sup>131</sup> En los trabajos de Brugiere<sup>128</sup> y Sculman<sup>127</sup> la incidencia de BOS es menor en presencia alguna compatibilidad en el *locus* A y en el estudio de Sundaresan<sup>221</sup> es observó una ventaja en los pacientes con una compatibilidad total en ese *locus*. Chalermkulrat y cols observaron una relación significativa entre la severidad del BOS y la combinación de incompatibilidades en los *locus* A y B.<sup>119</sup> El único grupo que observó una asociación significativa entre las incompatibilidades en el HLA de clase II (DR) y el BOS fue el de Van den Berg y cols, y ellos argumentan que se debe al elevado número de pacientes (9 sobre 99) con una compatibilidad total en el DR.<sup>118</sup> Existe evidencia científica que apoya la relación entre el locus DR y la DCI en estudios que han demostrado una relación entre la aparición de anticuerpos anti-HLA de clase II tras el trasplante y el desarrollo posterior de BOS.<sup>136, 139</sup>

En nuestro caso, no hemos hallado asociación significativa con la DCI en ninguno de los *locus*, ya sea con el número total de incompatibilidades o comparando el grupo de 0 y 1 incompatibilidades frente al grupo con 2 incompatibilidades. El locus que presentó una diferencia mayor fue el DR, con una incidencia de DCI ligeramente superior en el grupo de pacientes completamente incompatibles en dicho locus. Este dato es poco valorable porque la diferencia es pequeña y no es estadísticamente significativa.

Uno de los factores que hemos encontrado en nuestro estudio que tiene una influencia relevante sobre la DCI es la neumonitis por el CMV. La infección

global detectada por la replicación viral en sangre, muestra una tendencia no significativa hacia el aumento del riesgo de la DCI cuando el número de episodios es mayor que uno. Sin embargo, cuando la afectación del CMV es pulmonar con una clínica compatible con una neumonitis, el riesgo de desarrollar una DCI posteriormente se multiplica por 2,44 y es estadísticamente significativo. El porcentaje de los pacientes que desarrollaron una DCI a los 5 años pasaba del 61,5% al 88% en presencia de una neumonitis por CMV. En el análisis multivariante este factor mantiene la significación estadística con un HR de 2,52. Cuando aplicamos el análisis por riesgos competitivos, el HR para DCI de la neumonitis por CMV desciende a 1,46 y pierde la significación estadística. Esto significa que en este caso, el evento de la muerte modifica la relación existente entre la neumonitis CMV y la DCI. Sin embargo, a efectos prácticos lo que nosotros observamos estrictamente es una alta capacidad predictora de la neumonitis por CMV para el desarrollo de DCI. En nuestros pacientes, la combinación de las serologías del CMV entre el donante y el receptor no ha demostrado ser un factor de riesgo de DCI.

Estos resultados de la relación del CMV y la DCI son consistentes con lo publicado en la literatura. A pesar de que los estudios que analizan el impacto del CMV sobre la DCI no son concluyentes, debido en parte a la gran variabilidad de definiciones utilizadas, el factor que más frecuentemente ha sido implicado como predictor de DCI es la neumonitis por el CMV frente a la infección global o la combinación de serologías donante-receptor.<sup>224</sup> El grupo de la Universidad de Duke, observaron un riesgo significativo de BOS en los pacientes que presentaban una neumonitis por CMV en los primeros 6 meses, diagnosticada por inmunohistoquímica en biopsias transbronquiales realizadas de forma prospectiva.<sup>152</sup> El análisis multivariante mostraba un HR de 2,11 para la neumonitis CMV en los 6 primeros meses y de 1,88 cuando era tratada como variable dependiente del tiempo, ambas estadísticamente significativas. En este estudio la incidencia de neumonitis por CMV es alta, el 21% tienen por lo menos un episodio frente al 8,9% en nuestra serie. Existen dos razones que pueden explicar esta diferencia. En primer lugar, ellos no exigen la sintomatología para definir el episodio de neumonitis y se diagnostica mediante biopsias transbronquiales de vigilancia, y en segundo lugar, la duración de la

profilaxis del CMV en los pacientes de alto riesgo es de menos de 4 meses frente a 8 meses en nuestro programa. A pesar esta diferencia en la frecuencia de los episodios de neumonitis CMV, ambos grupos hemos hallado un riesgo similar de desarrollo de DCI. Kroshus y cols, empleando una definición de la neumonitis CMV similar a la nuestra, hallaron un RR de BOS de 3,4 tras ajustar por otros factores como el rechazo agudo o la compatibilidad HLA.<sup>117</sup> El único factor significativo e independiente de BO fue también la neumonitis por CMV. Otra evidencia de la asociación entre el CMV y la DCI es la reducción de la incidencia del BOS al realizar profilaxis con ganciclovir o valganciclovir que algunos autores han demostrado.<sup>148, 149</sup> En consonancia con lo observado en nuestros resultados, la combinación de las serologías del CMV entre el donante y el receptor no tienen influencia sobre la DCI, especialmente en presencia de una profilaxis adecuada.<sup>146, 147</sup>

Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos por los que el CMV puede contribuir a la DCI en el TP. La infección por el CMV aumenta los mediadores inflamatorios y profibróticos e induce la expresión de las moléculas del sistema HLA de clase I y II.<sup>144</sup> El CMV puede aumentar también la expresión de moléculas de adhesión al endotelio como la VCAM o la ICAM, lo cual contribuye a la atracción de células inflamatorias hacia el injerto. Por último, algunos antígenos producidos por el CMV tienen una estructura similar a moléculas relacionadas con el HLA como la cadena beta del HLA DR o antígenos del HLA de clase I y producen una reacción inmunológica cruzada.<sup>225</sup>

El rechazo agudo es uno de los factores de riesgo de DCI más consistentes de los publicados en la literatura.<sup>30-32, 84, 116-120, 122, 127, 169, 171, 213, 223, 224</sup> En nuestro estudio observamos una relación significativa en el análisis univariante entre el número de rechazos agudos diagnosticados histológicamente durante el primer año y la incidencia de DCI. A los 5 años del trasplante, el 54,1% de los pacientes sin rechazos agudos en el primer año habían desarrollado una DCI. Este porcentaje asciende al 73,6% en los pacientes con un episodio y al 85,9% a los 3 años en aquellos con 2 episodios de rechazo agudo durante el primer año. El HR para DCI en los pacientes con 2 episodios es de 3,47. Como ocurre con la neumonitis por CMV, el rechazo

---

agudo tiene relación también con la muerte, por lo que la relación entre el rechazo agudo y la DCI se ve alterado en el análisis por riesgos competitivos perdiendo la significación estadística, excepto para el grupo que presenta 2 episodios de rechazo agudo.

Hay estudios que ponen el énfasis en el número de rechazos agudos ocurridos durante un periodo de tiempo que varía entre los diferentes artículos<sup>30, 116, 117, 119, 119, 223</sup> y otros que relacionan la DCI con la severidad o la suma de los grados histológicos.<sup>30, 31, 122, 127</sup> En nuestro caso, no hemos hallado una diferencia significativa en la incidencia de DCI en función del grado máximo del rechazo, ni tampoco una relación lineal con la suma de grados de los rechazos agudos en el primer año, a pesar de que identificamos un riesgo mayor de DCI cuando la suma de grados era 4 o 5. El HR para DCI de los pacientes con un grado máximo de rechazo agudo de A1 fue similar al de los pacientes con grado máximo A2. Esto concuerda con las publicaciones más recientes del grupo de St. Louis en las que demuestran una asociación significativa entre los rechazos agudos grado A1 y el BOS, independientemente de que sean únicos, del momento de aparición del rechazo o de la presencia de clínica asociada.<sup>32, 120</sup>

El rechazo agudo tardío, ha sido identificado por diferentes autores como un factor de riesgo significativo de DCI, pero no existe consenso sobre el tiempo postrasplante que debe considerarse como tardío.<sup>31, 117, 118</sup> En nuestro estudio, hemos escogido el primer año como límite para catalogar el rechazo agudo como tardío, con la intención de observar lo ocurrido con el fenómeno extraordinario de la detección de una biopsia compatible con rechazo agudo una vez superado el primer año postrasplante. Hemos detectado 10 pacientes con rechazo agudo tardío, cuyo riesgo de desarrollar una DCI fue superior al resto de la serie. Es interesante destacar que a pesar de no ser significativo el HR para el análisis por causa específica, sí lo fue para el análisis por riesgos competitivos, lo que demuestra la elevada especificidad del rechazo agudo tardío como marcador de DCI. Seguramente no sea un factor útil en la detección precoz de la DCI porque ocurre habitualmente en un momento cercano al inicio de la pérdida de función pulmonar que marca la DCI, pero

probablemente indique la presencia de fenómenos inmunológicos que están contribuyendo a la DCI y que pueden beneficiarse del tratamiento inmunosupresor intensivo.

El FEV<sub>1</sub> basal máximo alcanzado durante la evolución postrasplante marcará significativamente la probabilidad de aparición de la DCI. Por cada litro de aumento del FEV<sub>1</sub> sobre la unidad se obtiene un HR protector frente a la DCI de 0,72 y por cada 10 unidades de porcentaje que aumenta el FEV<sub>1</sub> el HR es de 0,82. De este modo, si utilizamos el inverso del HR, el riesgo de DCI de un paciente con un FEV<sub>1</sub> basal del 50% frente a otro con un 100%, se multiplica por 6,1. La variable definida por el porcentaje del FEV<sub>1</sub> sobre el teórico, ha mantenido la significación estadística en el análisis multivariante con un HR de 0,82, demostrando ser un factor significativo e independiente en el riesgo de aparición de la DCI. Esta variable, junto a la neumonitis CMV, conforman el modelo final multivariante de Cox de factores de riesgo de la DCI.

Es lógico pensar que la función pulmonar máxima obtenida con el TP, actúe como protector frente a los diferentes eventos que pueden desencadenar la DCI. Burton y cols del Hospital Universitario de Copenhague, demostraron un efecto significativo del FEV<sub>1</sub> basal medido en litros sobre la incidencia de BOS en el análisis univariante y multivariante, y por riesgos competitivos contemplando la muerte.<sup>226</sup> En este estudio, el FEV<sub>1</sub> basal es un potente factor de confusión que altera la relación entre el tipo de trasplante y el riesgo de BOS, de tal manera que el trasplante bipulmonar, caracterizado por alcanzar un mayor FEV<sub>1</sub> basal, pasa de ser un factor protector en el análisis univariante a un factor de riesgo en el multivariante. Los autores concluyen que la función pulmonar basal altera el criterio diagnóstico de BOS basado en la caída del FEV<sub>1</sub> y que el FEV<sub>1</sub> basal debería tenerse en cuenta como factor de confusión en los estudios referentes a factores de riesgo de BOS. En otro trabajo de este mismo grupo, confirman la importancia del FEV<sub>1</sub> basal como factor de confusión y observan que el rechazo agudo medido por la suma de los grados dividido por el número de biopsias transbronquiales de vigilancia, es un factor de riesgo de BOS independiente del FEV<sub>1</sub> basal.<sup>213</sup> En ambos artículos, Burton

y cols razonan la necesidad de utilizar la técnica estadística de los riesgos competitivos para analizar en profundidad los factores de riesgo de la DCI.

En el análisis univariante realizado, encontramos que la utilización de CEC en el momento del implante disminuía significativamente el riesgo de DCI, mientras que el sexo masculino y la presencia de bronquiolitis linfocítica en una biopsia transbronquial lo aumentaba. Ninguna de las 3 mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante. Es un hecho a destacar, que estas 3 variables demostraron su significación en el análisis por riesgos competitivos, indicando la especificidad de su relación con el evento de la DCI independientemente de su relación con la muerte.

El sexo no ha sido descrito como factor de riesgo de DCI,<sup>114, 115</sup> aunque sí se ha publicado algún trabajo que relaciona la combinación de sexo donante-receptor con la DCI pero sin consistencia en los resultados.<sup>213, 227</sup> En cuanto a la CEC, se trata de un análisis condicionado a una supervivencia de 6 meses y por tanto, ya se ha superado la mortalidad temprana relacionada con la CEC. La relación protectora con la DCI puede ser debida a un sesgo de selección puesto que el porcentaje mayor de utilización de CEC se produce en los pacientes con FQ e HTP.

La bronquiolitis linfocítica se ha mostrado en varios estudios como un precursor de la DCI.<sup>84, 122-124, 169</sup> En el trabajo de Glanville y cols del grupo de Sydney, el rechazo agudo es un factor de riesgo significativo de BOS en el análisis univariante pero pierde la significación al ajustarlo por la bronquiolitis linfocítica.<sup>124</sup> La severidad de la bronquiolitis linfocítica influía en la incidencia del BOS con un RR de 1,62. En nuestra serie, la bronquiolitis linfocítica obtuvo un HR significativo de DCI de 1,63 en el análisis univariante por riesgos competitivos.

No hemos hallado una asociación significativa entre la DCI y la edad o causa de muerte de los donantes, la edad del receptor, la era en la que se realizó el implante, el tipo de trasplante (unilateral o bilateral) o la DPI.

El papel de la edad del donante como factor de riesgo de DCI es controvertido. Izbicki y cols no hallaron un efecto significativo de la edad del

donante sobre el BOS,<sup>228</sup> pero Hennessy y cols con datos de más de 6.000 pacientes del registro de la UNOS hallaron un discreto aumento del riesgo de BOS (HR 1,16) en el análisis multivariante en los trasplante realizados con donantes mayores de 60 años.<sup>172</sup> La serie analizada en nuestro estudio solo contiene 4 donantes mayores de 60 años por lo que no tiene potencia suficiente para detectar diferencias con los donantes mayores.

La mayoría de estudios no han demostrado una diferencia en la incidencia de DCI en función del tipo de trasplante en consonancia con lo mostrado por nuestros resultados.<sup>85, 223, 229</sup> Sin embargo, en un estudio publicado por el grupo de Toronto y de la Universidad de Duke, observaron una ventaja del trasplante bipulmonar sobre el unipulmonar en la aparición de BOS en los pacientes trasplantados por EPOC.<sup>219</sup> En este estudio no ajustaron los resultados por el FEV<sub>1</sub> basal, algo que se ha demostrado que es necesario para analizar la influencia del tipo de trasplante como factor de riesgo de BOS.<sup>226</sup> Teniendo en cuenta el FEV<sub>1</sub> basal, el tipo de trasplante parece no tener un impacto significativo sobre la DCI.

La DPI ha sido identificada por algunos autores como un factor de riesgo significativo e independiente de BOS.<sup>169, 171</sup> Daud y cols demostraron un efecto sobre la incidencia de BOS 1 de la disfunción primaria del injerto, similar a factores como el rechazo agudo, la bronquiolitis linfocítica y las infecciones respiratorias virales.<sup>169</sup> El riesgo de BOS aumentaba linealmente en función del grado de la DPI, con un HR de 2,61 en el análisis multivariante si la DPI era grado 3. El nexo de unión entre la DPI y la DCI puede ser el aumento de mediadores inflamatorios y de la expresión de moléculas HLA de clase II, que confieren al injerto una elevada inmunogenicidad que favorece los fenómenos de rechazo.<sup>170</sup> En nuestro análisis, por la dificultad de clasificar adecuadamente la DPI en un estudio retrospectivo, hemos contemplado únicamente la DPI grave de grado 3, y quizás hemos perdido un número importante de episodios de DPI con la consecuente pérdida de potencia para obtener resultados significativos.

#### **6.4. INFLUENCIA DE LA COMPATIBILIDAD HLA Y OTROS FACTORES SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO**

En nuestros pacientes, la compatibilidad de los antígenos HLA entre el donante y el receptor, parece mostrar una tendencia hacia una mejor supervivencia global a largo plazo pero sin llegar a mostrar una diferencia estadísticamente significativa. En el periodo inicial postrasplante, la incompatibilidad HLA no produce una disminución de la supervivencia y es a largo plazo cuando la diferencia entre los grupos de mayor y menor compatibilidad se hace más evidente. Al mes y a los 6 meses del trasplante la supervivencia del grupo HLA compatible (2, 3 y 4 incompatibilidades) fue del 87,8% y 73% frente al 82,8% y 65,5% en el grupo incompatible (5 y 6 incompatibilidades). Esta diferencia se incrementa a los 5 años, siendo del 46,4% y del 32,5% en el grupo compatible e incompatible respectivamente. Hemos identificado 2 grupos de pacientes, los que contienen solo 2 y 3 incompatibilidades HLA, que muestran una clara ventaja en cuanto a la supervivencia a largo plazo. El grupo de 2 incompatibilidades no presenta fallecimientos en el tiempo de seguimiento y 2 pacientes superan los 5 años, y en el grupo de 3 incompatibilidades la supervivencia a los 5 años es del 70,7% frente al 32,5% en el grupo con 6 incompatibilidades. Estos datos hay que analizarlos con cautela por el escaso número de pacientes que contiene cada grupo.

De forma global en el análisis univariante, ni el número total de incompatibilidades ni el grupo de compatibilidad HLA, demostraron ser factores de riesgo de mortalidad a largo plazo condicionado a supervivencia de 6 meses. Este análisis de la supervivencia condicionado a superar los 6 primeros meses postrasplante, permite un análisis de los factores que más característicamente influyen en la evolución a largo plazo. El HR de muerte del grupo con 5 o 6 incompatibilidades HLA fue de 1,47 con un intervalo de confianza no significativo. En el análisis multivariante, ajustado por otros factores que pueden influir en la mortalidad como la infección CMV, el rechazo agudo, características demográficas del receptor y del donante, el tipo de trasplante, la patología de base o la función pulmonar basal postrasplante, la

compatibilidad HLA tampoco demostró ser un factor de riesgo significativo de mortalidad.

En cuanto a los *locus* HLA, ninguno de ellos demostró influir significativamente en la supervivencia a largo plazo. La incompatibilidad en el *locus* A no produjo diferencias en el riesgo de mortalidad, y únicamente en el B y en el DR hubo un ligero aumento del riesgo de muerte no significativo con un HR de 1,46 y 1,28 respectivamente, cuando los pacientes presentaban una incompatibilidad total en dichos *locus*.

En el análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad, condicionada a una supervivencia de un mínimo de 6 meses, hemos hallado que la DPI, más de un episodio de infección y la neumonitis por el CMV, el número de rechazos agudos, la suma de grados de rechazo agudo durante el primer año y la función pulmonar basal alcanzada en la evolución postrasplante tienen un efecto significativo sobre la supervivencia a largo plazo. Diferentes autores han relacionado la infección por el CMV y en concreto la enfermedad o la neumonitis, con el aumento de la mortalidad.<sup>149, 152, 230</sup> En los datos del registro de la ISHLT, la combinación de serologías entre donante y receptor positiva y negativa (D+/R-), que tiene un mayor riesgo de presentar infecciones por el CMV, es un factor de riesgo de mortalidad a los 5 años.

En nuestra serie, el mayor riesgo de muerte corresponde a los pacientes que presentaron 3 episodios de rechazo agudo con un HR de 5,72 y aquellos con una suma de grados de rechazo agudo durante el primer año de 6 con un HR de 13,66. De acuerdo con estos resultados, Weiss y cols observaron que por cada incremento de una hospitalización por rechazo, disminuía la probabilidad de sobrevivir a los 10 años un 45%.<sup>231</sup> En el registro de la ISHLT, el rechazo también se asocia a una menor supervivencia a largo plazo.<sup>15</sup> En el análisis de la mortalidad a los 5 años condicionado a supervivencia de 1 año, la presencia de rechazo durante el primer año muestra un RR de 2,78. Probablemente, el impacto negativo del rechazo agudo sobre la evolución a largo plazo, se produzca a consecuencia de su relación con la DCI.

El FEV<sub>1</sub> basal que alcanzan los pacientes es un factor protector significativo que predice una supervivencia prolongada. El HR del FEV<sub>1</sub> expresado en litros es 0,54 y expresado en porcentaje es 0,82. Utilizando el inverso de estos valores, observamos que por cada litro que disminuye el FEV<sub>1</sub> basal aumenta 1,85 veces el riesgo de muerte y por cada 10 puntos que disminuye el porcentaje del FEV<sub>1</sub> sobre el teórico, aumenta el riesgo 1,22 veces. Por ejemplo, un paciente con un FEV<sub>1</sub> basal del 50%, tiene 6,1 veces más riesgo de morir que un paciente con un FEV<sub>1</sub> del 100%.

En nuestro estudio, no hemos hallado una asociación significativa entre la DPI y la DCI pero sí ha resultado ser un factor de riesgo significativo de muerte en el análisis univariante con un HR de 2,25. Se han demostrado cambios inflamatorios y en la expresión de las moléculas HLA producidas tras una DPI que alteran el estado inmunogénico del injerto pulmonar y que contribuye a complicaciones tardías.<sup>170</sup> Es posible que estos cambios producidos en el pulmón aumenten el riesgo de muerte del paciente a largo plazo por diferentes vías, y no solo a través de la DCI.

En el análisis multivariante, los factores de mortalidad global que se han mantenido como significativos e independientes son la presencia de un número de infecciones por el CMV mayor de uno (HR 2,68), la neumonitis por el CMV (HR 2,46), tres episodios de rechazo agudo durante el primer año (HR 6,97) y un aumento de 10 unidades del FEV<sub>1</sub> en porcentaje (HR 0,82).

En la actualidad, el trasplante renal es el único en el cual se contempla la compatibilidad HLA prospectivamente para la distribución de los órganos y la elección de los receptores.<sup>232</sup> Se ha demostrado que los resultados del injerto renal son significativamente superiores cuando el receptor no contiene incompatibilidades HLA en los *locus* A, B o DR, es decir, cuando no existe ningún antígeno HLA en el donante perteneciente a esos *locus* que no esté presente en el receptor.<sup>233</sup> Morris y cols publicaron estos resultados en base a más de 6.300 trasplantes renales incluidos en el registro del Reino Unido. En este mismo estudio, observaron que el segundo grupo de pacientes que mejor resultado obtuvo, fue el que no presentaba incompatibilidades en el *locus* DR. Stegall y cols, en un análisis de la política de priorización y reparto de los

riñones a los receptores con 0 incompatibilidades HLA, observaron una mejoría de la supervivencia y función del injerto de estos pacientes a pesar de prolongarse significativamente el tiempo de isquemia.<sup>234</sup>

Algunos autores como Su y cols, han sugerido en base al análisis de los datos de la UNOS, que la influencia de la compatibilidad HLA ha ido perdiendo importancia en los resultados del trasplante renal, frente a otros factores como la edad del donante o el tiempo de isquemia fría, que han mantenido su efecto sobre el riesgo de disfunción y pérdida del injerto.<sup>235</sup> Uno de los factores que se apunta como responsable de esta disminución de la asociación entre la compatibilidad HLA y la función del injerto renal, es la mejora e intensificación del tratamiento inmunosupresor, principalmente por la inclusión en los protocolos de inducción de los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de la IL-2. Wissing y cols, sin embargo, observaron un aumento lineal del riesgo de rechazo agudo en función del número total de incompatibilidades HLA, a pesar de realizar una cuádruple terapia inmunosupresora incluyendo la inducción con anticuerpos contra el receptor de la IL-2.<sup>236</sup> Este rechazo a su vez, influía negativamente en la supervivencia a largo plazo del injerto.

Opelz y cols confirmaron los beneficios de la compatibilidad HLA en el trasplante renal, a pesar del transcurso de los años y la mejora de los tratamientos inmunosupresores, comparando la década 1985-1994 y 1995-2004.<sup>237</sup> Este análisis basado en más de 135.000 trasplantes renales del Estudio Colaborativo del Trasplante, demostró una mejoría significativa en la supervivencia del injerto y del paciente, de acuerdo al número total de incompatibilidades HLA. El RR de muerte a los 5 años era mayor cuanto mayor era el número de incompatibilidades, y esta diferencia se mantenía estable durante la segunda década. No obstante, la ventaja en supervivencia de los pacientes a los 5 años era estrecha, siendo del 88,2% y del 83,4% en los grupos de 0 y 6 incompatibilidades respectivamente. A pesar de existir controversia sobre la atención que se debe prestar a la compatibilidad HLA a la hora de decidir la distribución de los órganos, la tendencia actual en el trasplante renal continúa apuntando a la necesidad de tenerla en cuenta por ser un factor que influye en los resultados.<sup>238</sup>

En el trasplante de otros órganos sólidos como el corazón o el hígado, la compatibilidad HLA no es un criterio para la elección del receptor y la distribución de órganos. En el caso del trasplante cardíaco, hay evidencias de una mejor supervivencia a largo plazo en los pacientes con una elevada compatibilidad HLA (0 o 1 incompatibilidad),<sup>239</sup> aunque existen resultados contradictorios publicados en la literatura.<sup>210</sup> Los datos del registro internacional de trasplante cardíaco de la ISHLT muestran que la incompatibilidad en los *locus* HLA-A y HLA-DR son factores de riesgo significativos de mortalidad a los 5 y 15 años respectivamente, pero con RR bajos de 1,22 y 1,13.<sup>240</sup> La influencia de la compatibilidad HLA no se manifiesta durante el primer año, pero sí parece afectar a la supervivencia a largo plazo. El principal factor limitante para considerar la compatibilidad HLA prospectivamente en la elección del receptor es el tiempo de isquemia. Un tiempo superior a las 3,5 horas supone un aumento del riesgo de mortalidad en el primer año,<sup>240</sup> lo cual impide la expansión del área geográfica de los donantes y esto a su vez, dificulta la obtención de combinaciones entre donantes y receptores con un número mínimo de incompatibilidades HLA.

En el trasplante hepático, se ha descrito un efecto dualístico en la relación entre la compatibilidad HLA y la supervivencia del injerto, mostrando los peores resultados aquellos con un bajo o alto número de incompatibilidades y obteniendo una mejor supervivencia los que presentaban un número intermedio.<sup>241</sup> Además, la influencia de la compatibilidad HLA sobre los resultados del injerto pueden estar influenciados por la patología que fue indicación del trasplante.<sup>242</sup> En un metanálisis publicado recientemente que estudia la influencia de la compatibilidad HLA en los resultados del trasplante hepático, se ha demostrado una disminución de la incidencia de rechazo agudo a menor número de incompatibilidades HLA pero se ha observado que el grado de compatibilidad no tiene un efecto significativo sobre la mortalidad al año y a los 5 años.<sup>243</sup>

En el TP, en los dos estudios que reúnen un mayor número de pacientes basados en el registro de la OPTN con 7.127 pacientes y en el Estudio Colaborativo del Trasplante con 8020 pacientes, la compatibilidad HLA ha

demostrado tener un efecto significativo sobre la supervivencia a largo plazo.<sup>126, 215</sup> Peltz y cols observaron en el análisis multivariante, que el número total de incompatibilidades y la compatibilidad en al HLA de clase I y II tenían un impacto sobre la mortalidad a los 5 años.<sup>126</sup> El menor RR correspondía al grupo de pacientes con 0 y 1 incompatibilidad pero no alcanzaba la significación estadística, probablemente por el bajo número de pacientes en este grupo (n = 38). Los pacientes con 2 y 3 incompatibilidades totales, con 1 y 2 incompatibilidades de clase I y con 0 incompatibilidades de clase II, tenían un riesgo significativamente menor de mortalidad a los 5 años. La supervivencia global cambia de un 61,3% a los 5 años en el grupo con 0 y 1 incompatibilidad total, a menos del 50% en los pacientes con más de 3 incompatibilidades. En nuestra serie, también hemos encontrado un cambio importante en la supervivencia global, siendo 14 puntos mayor el porcentaje de pacientes que sobreviven a los 5 años en el grupo con 2, 3 y 4 incompatibilidades frente al grupo de 5 y 6 incompatibilidades. En la revisión de Opelz y cols, hallaron una relación lineal entre la compatibilidad HLA y el riesgo de pérdida del injerto con un HR de 1,1 por cada aumento en el número de incompatibilidades, excepto para el grupo con la mejor compatibilidad. Sorprendentemente, los pacientes con 0 incompatibilidades tenían los peores resultados, con una supervivencia al año del 49,7%. Es un grupo pequeño con solo 28 pacientes y por tratarse de un registro no existen datos de factores del postoperatorio que pudieran influir en estos resultados. Los autores proponen como explicación a este hecho, las razones aportadas para justificar el fenómeno dualístico del trasplante hepático, que hacen referencia al incremento de fenómenos autoinmunes e infecciones que ocurren en presencia de una identidad total en los antígenos del sistema HLA.<sup>241</sup>

En el estudio de Peltz y cols, observaron que las diferencias en supervivencia producidas por las incompatibilidades HLA no eran significativas durante el primer año y comenzaban a serlo a partir de los 3 años.<sup>126</sup> Sin embargo, en el estudio de la Fundación del Eurotransplant, observaron que un número mayor de 4 incompatibilidades era un factor de riesgo de mortalidad al primer año.<sup>244</sup> En nuestro caso, comprobamos que las diferencias comenzaban a producirse a partir de los 6 meses del postoperatorio y alcanzaban un margen

más evidente a los 5 años. Los datos del registro internacional de la ISHLT en el año 2010 confirman esta observación.<sup>15</sup> La compatibilidad HLA no aparece como factor de riesgo significativo de mortalidad al año pero el grupo de pacientes que presentan entre 0 y 3 incompatibilidades tienen un HR protector de mortalidad a los 5 años de 0,90. Weiss y cols, demostraron que el efecto de la compatibilidad HLA mantiene su efecto significativo sobre la supervivencia incluso a los 10 años. En su revisión de 836 pacientes que superaron los 10 años de evolución postrasplante, hallaron que los pacientes con 2 o más antígenos HLA en común con el donante, tenían una probabilidad significativamente mayor de sobrevivir más de 10 años en el análisis univariante y multivariante.<sup>231</sup> Por lo tanto, parece que la compatibilidad HLA no influye sobre las causas de mortalidad temprana, pero el estímulo antigénico producido por las moléculas del sistema HLA contribuye a un deterioro progresivo del injerto que da lugar a un impacto negativo sobre la supervivencia a largo plazo. Por lo observado en nuestros resultados y lo publicado en la literatura, la relación entre la compatibilidad HLA y la supervivencia parece ser más evidente que su relación con la DCI. Esto puede ser debido a que el aumento de mortalidad tardía en los pacientes menos compatibles en el sistema HLA, no es consecuencia únicamente de los fenómenos inmunológicos que afectan a la DCI. Como proponen Opelz y cols, los pacientes con más incompatibilidades HLA pueden sufrir más fenómenos de rechazo, lo que obliga a un aumento de la inmunosupresión y a un incremento de las complicaciones infecciosas y derivadas de la medicación.<sup>237</sup>

En los dos grandes registros publicados por Peltz y Opelz, tanto el número total de incompatibilidades como los *locus* A, B y DR individualmente, influían significativamente en la supervivencia a largo plazo.<sup>126, 215</sup> En la serie de Quantz y cols, los *locus* A y DR eran factores significativos de mortalidad el primer año, pero a los 3 y 5 años, únicamente el número total tenía efecto sobre la mortalidad.<sup>125</sup> Otros autores analizando series con menos pacientes y unicéntricas, también han demostrado un efecto significativo de la compatibilidad HLA sobre la supervivencia, pero sin concordancia en el tipo de *locus* más influyente.<sup>34, 118, 222, 245</sup>

En la actualidad, el TP continúa teniendo los peores resultados a largo plazo comparado con los otros tipos de trasplante de órgano sólido. La supervivencia global a los 10 años del TP es entre un 20% y 30% inferior a la obtenida en el trasplante renal, hepático o cardíaco.<sup>246</sup> Ante la posibilidad de influir en la evolución tardía del TP a través de la búsqueda de una mayor compatibilidad HLA entre el donante y el receptor, nos encontramos dos obstáculos importantes que se interrelacionan entre sí. En primer lugar, el número de candidatos a trasplante en las listas y los donantes adecuados disponibles, y en segundo lugar, el tiempo de isquemia fría que el injerto pulmonar puede tolerar. Según los datos de la OPTN, en el año 2008 se realizaron en Estados Unidos 16.518 trasplante renales y solo 1.478 trasplantes pulmonares. El número de pacientes en lista de espera para un trasplante renal o pulmonar, eran 86.000 y 1.900 respectivamente.<sup>247</sup> En España, según los datos de la ONT, se realizaron en el año 2010, 2.225 trasplantes renales y 235 pulmonares. El número de pacientes a la espera de un trasplante renal o pulmonar en España al final de 2010, eran 4.434 y 455 respectivamente.<sup>213</sup> A la vista de los datos, en el TP se antoja complicado por motivos estadísticos, alcanzar el nivel de compatibilidad en el sistema HLA que se maneja en el trasplante renal y parece arriesgado adoptar una política de distribución de órganos que incluya el número de incompatibilidades HLA como uno de los criterios.

Una de las estrategias para incrementar la cantidad de donantes compatibles es expandir el área geográfica de selección de estos donantes. Para ello, existe el factor limitante del tiempo de isquemia fría tolerada por el pulmón, que tradicionalmente se ha situado entre las 6 y 8 horas.<sup>248</sup> Brugiere y cols, observaron que el beneficio obtenido en los resultados a largo plazo por una mejor compatibilidad en el *locus* A, era contrarrestado por un aumento del tiempo de isquemia de más de 2,5 horas.<sup>128</sup> Por lo tanto, si se incluía la compatibilidad HLA en los criterios de distribución de los donantes, sugerían que era imprescindible tener en cuenta el aumento del tiempo de isquemia que se produciría para no anular los beneficios de la compatibilidad HLA. No obstante, en el registro de la ISHLT, el tiempo de isquemia no se ha identificado como factor de riesgo al año ni a los 5 años<sup>15</sup> y en el trabajo de

Oepiz y cols, no hallaron diferencias en la supervivencia del injerto pulmonar a los 5 años, en 106 pacientes con un tiempo de isquemia entre las 9 y 12 horas.<sup>215</sup> Se ha desarrollado un nuevo método de preservación pulmonar que ha sido incorporado a la práctica clínica recientemente, que consiste en la realización de una perfusión normotérmica del injerto una vez extraído del organismo del donante.<sup>205-208</sup> La perfusión *ex vivo*, quizás nos permita prolongar el tiempo de isquemia y dar así una oportunidad para buscar una mejora de la compatibilidad HLA en el TP. Existe además, un dispositivo portátil diseñado para preservar el órgano en perfusión durante el traslado, lo cual facilitaría la ampliación del área geográfica y del conjunto de donantes disponibles.<sup>249</sup>



## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio son las siguientes:

1. El TP en nuestro medio, se realiza actualmente en condiciones de baja compatibilidad entre el donante y el receptor en los antígenos del sistema HLA. La mayoría de pacientes se trasplantan con un número de incompatibilidades HLA mayor de 3.
2. La disfunción crónica del injerto es una complicación frecuente en el TP que ocurre en el 40,4% de nuestros pacientes a los 5 años y en el 73,8% a los 10 años. La mediana del tiempo que transcurre desde el trasplante hasta el diagnóstico de la DCI es de 30 meses y el grado funcional inicial en el momento del diagnóstico es el BOS 1.
3. La disfunción crónica del injerto tiene un impacto muy negativo en la evolución a largo plazo. Cuando se diagnostica una DCI el riesgo de muerte del paciente aumenta 5,9 veces. Cuanto mayor es el grado funcional inicial en el momento del diagnóstico, mayor es el riesgo de fallecer en la evolución posterior.
4. La compatibilidad HLA globalmente, no ha demostrado en nuestros pacientes ser un factor de riesgo significativo de disfunción crónica del injerto, aunque el grupo con 5 y 6 incompatibilidades parece tener un menor tiempo libre de DCI. Los tres principales locus del sistema HLA, el A, el B y el DR, tampoco han demostrado individualmente influir significativamente en el desarrollo de la DCI. Los principales factores de riesgo significativos e independientes de DCI son la neumonitis por el CMV y la función pulmonar basal alcanzada en la evolución postrasplante medida por el FEV<sub>1</sub> en porcentaje.
5. Los datos de nuestro estudio sugieren que el número total de incompatibilidades HLA, tiene un efecto sobre la supervivencia global. Los pacientes con 2 y 3 incompatibilidades HLA presentan una supervivencia a largo plazo significativamente mayor. El grupo de pacientes con 5 y 6 incompatibilidades muestra una tendencia hacia una menor supervivencia.

Los factores que han demostrado tener un efecto significativo e independiente sobre la supervivencia a largo plazo son el número de episodios de infecciones y la neumonitis por el CMV, el número de episodios de rechazo agudo durante el primer año y la función pulmonar basal medida por el FEV<sub>1</sub> en porcentaje.

## 8. Bibliografía

1. Demikhov VP, Transactions of the first All-Union Conference on Thoracic Surgery. Problems of Thoracic Surgery. Moscow, 1947. p 14-21.
2. Metras H. Preliminary Note. Preliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. Fr Acad Sci Oct 1950; 231:1176-7
3. Neptune WB, REDONDO H, Bailey CP. Experimental lung transplantation. Surg Forum 1953;(38th Congress):379-384.
4. Hardy JD, Webb WR, DALTON ML, Jr., WALKER GR, Jr. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. JAMA 1963;186:1065-1074.
5. Derom F, Barbier F, Ringoir S et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg 1971;61(6):835-846.
6. Borel JF, Feurer C, Magnee C, Stahelin H. Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. Immunology 1977;32(6):1017-1025.
7. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA et al. Technique of successful lung transplantation in humans. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;93(2):173-181.
8. Dark JH, Patterson GA, Al-Jilaihawi AN, Hsu H, Egan T, Cooper JD. Experimental en bloc double-lung transplantation. Ann Thorac Surg 1986;42(4):394-398.
9. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg 1988;45(6):626-633.
10. Kaiser LR, Pasque MK, Trulock EP, Low DE, Dresler CM, Cooper JD. Bilateral sequential lung transplantation: the procedure of choice for double-lung replacement. Ann Thorac Surg 1991;52(3):438-445.
11. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2006;25(7):745-755.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350(10):1005-1012.
13. De SA, Meachery G, Hester KL et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: a single-center experience. J Heart Lung Transplant 2010;29(12):1395-1404.
14. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2009;34(6):1219-1263.
15. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. J Heart Lung Transplant 2010;29(10):1104-1118.

16. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66(7):951-956.
17. Orens JB, Boehler A, de PM et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(11):1183-1200.
18. Botha P, Fisher AJ, Dark JH. Marginal lung donors: A diminishing margin of safety? *Transplantation* 2006;82(10):1273-1279.
19. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the suppression of cell division in grafts transplanted to immunized animals. *Br J Exp Pathol* 1946;27:9-14.
20. Billingham RE, KROHN PL, Medawar PB. Effect of cortisone on survival of skin homografts in rabbits. *Br Med J* 1951;1(4716):1157-1163.
21. Peña J, ed. *Inmunología*, 2.<sup>a</sup> ed. Madrid, Ediciones Pirámide, 1998.
22. Snyder LD, Palmer SM. Immune mechanisms of lung allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(5):534-543.
23. Platt JL. Mechanisms of tissue injury in hyperacute xenograft rejection. *ASAIO J* 1992;38(1):8-16.
24. Magee JC, Platt JL. Xenograft rejection--molecular mechanisms and therapeutic implications. *Ther Immunol* 1994;1(1):45-58.
25. Azimzadeh A, Meyer C, Ravanat C, Cazenave JP, Wolf P. Xenograft rejection: molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Hematol Cell Ther* 1996;38(4):331-343.
26. Frost AE, Jammal CT, Cagle PT. Hyperacute rejection following lung transplantation. *Chest* 1996;110(2):559-562.
27. Choi JK, Kearns J, Palevsky HI et al. Hyperacute rejection of a pulmonary allograft. Immediate clinical and pathologic findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1015-1018.
28. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolman MR, III, Park SJ. Hyperacute rejection in single lung transplantation--case report of successful management by means of plasmapheresis and antithymocyte globulin treatment. *Transplantation* 2001;71(5):649-651.
29. de Jesus Peixoto CJ, Marcantonio CS, Marcelo SS, Noguchi MT, Adelia PF. Hyperacute rejection after single lung transplantation: a case report. *Transplant Proc* 2008;40(3):867-869.
30. Bando K, Paradis IL, Similo S et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(1):4-13.

31. Girgis RE, Tu I, Berry GJ et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(12):1200-1208.
32. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation* 2005;80(10):1406-1413.
33. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, Galantowicz ME, Suci-Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1833-1837.
34. Bando K, Paradis IL, Komatsu K et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(1):49-57.
35. Loubeyre P, Revel D, Delignette A, Loire R, Mornex JF. High-resolution computed tomographic findings associated with histologically diagnosed acute lung rejection in heart-lung transplant recipients. *Chest* 1995;107(1):132-138.
36. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN et al. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(10):1062-1067.
37. DeVito DA, Hoffman LA, Iacono AT et al. Pattern and predictors of early rejection after lung transplantation. *Am J Crit Care* 2003;12(6):497-507.
38. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999;340(14):1081-1091.
39. Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Berry GJ, Sibley RK, Starnes VA. Acute lung rejection after heart-lung transplantation: correlation of findings on chest radiographs with lung biopsy results. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155(1):23-27.
40. Kundu S, Herman SJ, Larhs A et al. Correlation of chest radiographic findings with biopsy-proven acute lung rejection. *J Thorac Imaging* 1999;14(3):178-184.
41. Gotway MB, Dawn SK, Sellami D et al. Acute rejection following lung transplantation: limitations in accuracy of thin-section CT for diagnosis. *Radiology* 2001;221(1):207-212.
42. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(12):1229-1242.
43. Colvin RB, Smith RN. Antibody-mediated organ-allograft rejection. *Nat Rev Immunol* 2005;5(10):807-817.
44. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E et al. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(2):153-159.
45. Girnita AL, McCurry KR, Yousem SA, Pilewski J, Zeevi A. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: case reports. *Clin Transpl* 2006;508-510.

46. Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(1):96-100.
47. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 2010;29(4):395-400.
48. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999;353(9158):1083-1091.
49. Reams D, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Successful withdrawal of steroids in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 145; A250
50. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD et al. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1320-1326.
51. Swarup R, Allenspach LL, Nemeh HW, Stagner LD, Betensley AD. Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2011.
52. Garrity ER, Jr., Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71(6):773-777.
53. van Loenhout KC, Groves SC, Galazka M et al. Early outcomes using alemtuzumab induction in lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10(2):190-194.
54. McCurry KR, Iacono A, Zeevi A et al. Early outcomes in human lung transplantation with Thymoglobulin or Campath-1H for recipient pretreatment followed by posttransplant tacrolimus near-monotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(2):528-537.
55. Hausen B, Morris RE. Review of immunosuppression for lung transplantation. Novel drugs, new uses for conventional immunosuppressants, and alternative strategies. *Clin Chest Med* 1997;18(2):353-366.
56. Iacono AT, Smaldone GC, Keenan RJ et al. Dose-related reversal of acute lung rejection by aerosolized cyclosporine. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1690-1698.
57. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):580-584.
58. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(4):891-900.
59. Corris P, Glanville A, McNeil K et al. One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(2):149-150.
60. Kofler S, Wolf C, Shvets N et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(5):565-571.

61. Snell GI, Levvey BJ, Chin W et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(5):540-546.
62. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010;89(7):864-872.
63. Bach FH, van Rood JJ. The major histocompatibility complex - genetics and biology (third of three parts). *N Engl J Med* 1976;295(17):927-936.
64. Dausset J, NENNA A, BRECY H. Leukoagglutinins. V. Leukoagglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pancytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1954;9(7):696-720.
65. Marks C. Immunobiological determinants in organ transplantation. *Ann R Coll Surg Engl* 1983;65(3):139-144.
66. Bodmer WF. The HLA system: structure and function. *J Clin Pathol* 1987;40(9):948-958.
67. Howell WM, Carter V, Clark B. The HLA system: immunobiology, HLA typing, antibody screening and crossmatching techniques. *J Clin Pathol* 2010;63(5):387-390.
68. Farreras-Rozman: *Medicina Interna*. 14<sup>a</sup> Edición. Ediciones Harcourt S.A. 2000
69. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF et al. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2004. *Hum Immunol* 2005;66(5):571-636.
70. Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. *Tissue Antigens* 1997;49(3 Pt 2):297-321.
71. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Eur J Immunogenet* 2002;29(6):463-515.
72. Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update March 2011. *Tissue Antigens* 2011;78(1):77-79.
73. Kamoun M. Mechanisms of chronic allograft dysfunction. *Ther Drug Monit* 2006;28(1):14-18.
74. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3015-3026.
75. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation* 2008;117(16):2131-2141.
76. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44(2):489-501.
77. Shilling RA, Wilkes DS. Immunobiology of chronic lung allograft dysfunction: new insights from the bench and beyond. *Am J Transplant* 2009;9(8):1714-1718.

78. Verleden GM, Vos R, De Vleeschauwer SI et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl Int* 2009;22(8):771-779.
79. Boehler A, Kesten S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. *Chest* 1998;114(5):1411-1426.
80. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984;86(6):824-829.
81. Cooper JD, Billingham M, Egan T et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993;12(5):713-716.
82. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2003;22(6):1007-1018.
83. Burke CM, Theodore J, Baldwin JC et al. Twenty-eight cases of human heart-lung transplantation. *Lancet* 1986;1(8480):517-519.
84. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;62(5):1467-1472.
85. Sundaresan S, Trulock EP, Mohanakumar T, Cooper JD, Patterson GA. Prevalence and outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Washington University Lung Transplant Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60(5):1341-1346.
86. Kunsebeck HW, Kugler C, Fischer S et al. Quality of life and bronchiolitis obliterans syndrome in patients after lung transplantation. *Prog Transplant* 2007;17(2):136-141.
87. Emaminia A, Hennessy SA, Hranjec T et al. Bronchiolitis obliterans syndrome occurs earlier in the post-lung allocation score era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(5):1278-1282.
88. Billingham ME. The pathologic changes in long-term heart and lung transplant survivors. *J Heart Lung Transplant* 1992;11(4 Pt 2):S252-S257.
89. Zheng L, Ward C, Snell GI et al. Scar collagen deposition in the airways of allografts of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(6):2072-2077.
90. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(1 Pt 1):1-15.
91. Martinu T, Howell DN, Davis RD, Steele MP, Palmer SM. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *Chest* 2006;129(4):1016-1023.

92. Estenne M, Maurer JR, Boehler A et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3):297-310.
93. McGiffin DC. Classification of bronchiolitis obliterans syndrome-taxonomic realism or skepticism. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(9):941-944.
94. Jackson CH, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): are they different entities? *J Heart Lung Transplant* 2002;21(6):658-666.
95. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85(1):36-41.
96. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J* 2008;32(4):832-843.
97. Verleden SE, Vos R, Mertens V et al. Heterogeneity of chronic lung allograft dysfunction: insights from protein expression in broncho alveolar lavage. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(6):667-673.
98. Verleden SE, Verleden GM, Vanaudenaerde BM. Phenotyping BOS could improve understanding of mechanisms involved. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(1):112.
99. Woodrow JP, Shlobin OA, Barnett SD, Burton N, Nathan SD. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(10):1159-1164.
100. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(7):735-742.
101. Konen E, Weisbrod GL, Pakhale S, Chung T, Paul NS, Hutcheon MA. Fibrosis of the upper lobes: a newly identified late-onset complication after lung transplantation? *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(6):1539-1543.
102. Pakhale SS, Hadjiliadis D, Howell DN et al. Upper lobe fibrosis: a novel manifestation of chronic allograft dysfunction in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(9):1260-1268.
103. Halloran PF, Homik J, Goes N et al. The "injury response": a concept linking nonspecific injury, acute rejection, and long-term transplant outcomes. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):79-81.
104. Knoop C, Estenne M. Acute and chronic rejection after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27(5):521-533.
105. Nicod LP. Mechanisms of airway obliteration after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(5):444-449.

106. Neuringer IP, Chalermkulrat W, Aris R. Obliterative bronchiolitis or chronic lung allograft rejection: a basic science review. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(1):3-19.
107. Walters EH, Reid DW, Johns DP, Ward C. Nonpharmacological and pharmacological interventions to prevent or reduce airway remodelling. *Eur Respir J* 2007;30(3):574-588.
108. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007;170(6):1807-1816.
109. Sato M, Liu M, Anraku M et al. Allograft airway fibrosis in the pulmonary milieu: a disorder of tissue remodeling. *Am J Transplant* 2008;8(3):517-528.
110. Snell GI, Westall GP. The contribution of airway ischemia and vascular remodelling to the pathophysiology of bronchiolitis obliterans syndrome and chronic lung allograft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(5):558-562.
111. Zheng L, Orsida BE, Ward C et al. Airway vascular changes in lung allograft recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(3):231-238.
112. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):440-444.
113. Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(6):846-851.
114. Weigt SS, Wallace WD, Derhovanessian A et al. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(2):189-207.
115. Knoop C, Estenne M. Chronic allograft dysfunction. *Clin Chest Med* 2011;32(2):311-326.
116. Sharples LD, Tamm M, McNeil K, Higenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of heart-lung transplantation--early risk factors. *Transplantation* 1996;61(4):560-566.
117. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K, John R, Hertz MI, Bolman RM, III. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(2):195-202.
118. van den Berg JW, Hepkema BG, Geertsma A et al. Long-term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches. *Transplantation* 2001;71(3):368-373.
119. Chalermkulrat W, Neuringer IP, Schmitz JL et al. Human leukocyte antigen mismatches predispose to the severity of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Chest* 2003;123(6):1825-1831.
120. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2005;5(8):2022-2030.

121. Vito-Haynes LD, Jankowska-Gan E, Meyer KC et al. Soluble donor HLA class I and beta 2m-free heavy chain in serum of lung transplant recipients: steady-state levels and increases in patients with recurrent CMV infection, acute rejection episodes, and poor outcome. *Hum Immunol* 2000;61(12):1370-1382.
122. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):829-833.
123. Burton CM, Iversen M, Scheike T, Carlsen J, Andersen CB. Is lymphocytic bronchiolitis a marker of acute rejection? An analysis of 2,697 transbronchial biopsies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(10):1128-1134.
124. Glanville AR, Aboyoum CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1033-1040.
125. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3,549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(5):473-479.
126. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(4):426-434.
127. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor CC, Suci-Foca NM, Itescu S. Influence of donor and recipient HLA locus mismatching on development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):437-442.
128. Brugiere O, Thabut G, Suberbielle C et al. Relative impact of human leukocyte antigen mismatching and graft ischemic time after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):628-634.
129. Taylor PM, Rose ML, Yacoub MH. Expression of MHC antigens in normal human lungs and transplanted lungs with obliterative bronchiolitis. *Transplantation* 1989;48(3):506-510.
130. Milne DS, Gascoigne AD, Wilkes J et al. MHC class II and ICAM-1 expression and lymphocyte subsets in transbronchial biopsies from lung transplant recipients. *Transplantation* 1994;57(12):1762-1766.
131. Devouassoux G, Pison C, Drouet C, Pin I, Brambilla C, Brambilla E. Early lung leukocyte infiltration, HLA and adhesion molecule expression predict chronic rejection. *Transpl Immunol* 2001;8(4):229-236.
132. Zeevi A, Rabinowich H, Yousem SA et al. Presence of donor-specific alloreactivity in histologically normal lung allografts is predictive of subsequent bronchiolitis obliterans. *Transplant Proc* 1991;23(1 Pt 2):1128-1129.
133. Leonard CT, Socal PM, Singer L et al. Dendritic cells and macrophages in lung allografts: A role in chronic rejection? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1349-1354.

134. Lau CL, Palmer SM, Posther KE et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1520-1524.
135. Jaramillo A, Smith MA, Phelan D et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation* 1999;67(8):1155-1161.
136. Palmer SM, Davis RD, Hadjiliadis D et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2002;74(6):799-804.
137. Saini D, Angaswamy N, Tiriveedhi V et al. Synergistic effect of antibodies to human leukocyte antigens and defensins in pathogenesis of bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1330-1336.
138. Angaswamy N, Saini D, Ramachandran S et al. Development of antibodies to human leukocyte antigen precedes development of antibodies to major histocompatibility class I-related chain A and are significantly associated with development of chronic rejection after human lung transplantation. *Hum Immunol* 2010;71(6):560-565.
139. Hachem RR, Yusef RD, Meyers BF et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(9):973-980.
140. Reznik SI, Jaramillo A, Zhang L, Patterson GA, Cooper JD, Mohanakumar T. Anti-HLA antibody binding to hla class I molecules induces proliferation of airway epithelial cells: a potential mechanism for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(1):39-45.
141. Nath DS, Basha HI, Mohanakumar T. Antihuman leukocyte antigen antibody-induced autoimmunity: role in chronic rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(1):16-20.
142. Saini D, Weber J, Ramachandran S et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(6):624-631.
143. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991;51(2):433-438.
144. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(8):841-849.
145. Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients. Washington University Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(2):460-470.
146. Luckraz H, Sharples L, McNeil K, Wreghitt T, Wallwork J. Cytomegalovirus antibody status of donor/recipient does not influence the incidence of

- bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(3):287-291.
147. Russo MJ, Sternberg DI, Hong KN et al. Postlung transplant survival is equivalent regardless of cytomegalovirus match status. *Ann Thorac Surg* 2007;84(4):1129-1134.
  148. Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart-lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(9):881-887.
  149. Chmiel C, Speich R, Hofer M et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):831-839.
  150. Monforte V, Lopez C, Santos F et al. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(5):1134-1141.
  151. Finlen Copeland CA, Davis WA, Snyder LD et al. Long-term efficacy and safety of 12 months of valganciclovir prophylaxis compared with 3 months after lung transplantation: A single-center, long-term follow-up analysis from a randomized, controlled cytomegalovirus prevention trial. *J Heart Lung Transplant* 2011.
  152. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(12):1391-1396.
  153. Billings JL, Hertz MI, Wendt CH. Community respiratory virus infections following lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3(3):138-148.
  154. Hohlfeld J, Niedermeyer J, Hamm H, Schafers HJ, Wagner TO, Fabel H. Seasonal onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(9):888-894.
  155. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, Davis RD, Henshaw NG, Palmer SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001;119(4):1277-1280.
  156. Kumar D, Erdman D, Keshavjee S et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005;5(8):2031-2036.
  157. Hopkins P, McNeil K, Kermeen F et al. Human metapneumovirus in lung transplant recipients and comparison to respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(8):876-881.
  158. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J* 2008;31(5):1037-1045.

159. Weigt SS, Elashoff RM, Huang C et al. Aspergillus colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2009;9(8):1903-1911.
160. Robertson AG, Ward C, Pearson JP, Corris PA, Dark JH, Griffin SM. Lung transplantation, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Ann Thorac Surg* 2010;89(2):653-660.
161. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006;19(5):315-320.
162. Vos R, Blondeau K, Vanaudenaerde BM et al. Airway colonization and gastric aspiration after lung transplantation: do birds of a feather flock together? *J Heart Lung Transplant* 2008;27(8):843-849.
163. Stovold R, Forrest IA, Corris PA et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(12):1298-1303.
164. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR, Tapson VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation. *Chest* 2000;118(4):1214-1217.
165. Davis RD, Jr., Lau CL, Eubanks S et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(3):533-542.
166. Burton PR, Button B, Brown W et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis Esophagus* 2009;22(8):642-648.
167. Cantu E, III, Appel JZ, III, Hartwig MG et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2004;78(4):1142-1151.
168. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(10):1454-1459.
169. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):507-513.
170. Bharat A, Kuo E, Steward N et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann Thorac Surg* 2008;86(1):189-195.
171. Bharat A, Saini D, Steward N et al. Antibodies to self-antigens predispose to primary lung allograft dysfunction and chronic rejection. *Ann Thorac Surg* 2010;90(4):1094-1101.
172. Hennessy SA, Hranjec T, Swenson BR et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010;89(5):1555-1562.

173. Lama VN, Murray S, Lonigro RJ et al. Course of FEV(1) after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(11):1192-1198.
174. Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, Turbyfill WJ, Davis WA, Palmer SM. Survival after bronchiolitis obliterans syndrome among bilateral lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(6):784-789.
175. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):468-472.
176. Lama VN, Murray S, Mumford JA et al. Prognostic value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p in single-lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(3):379-383.
177. Glanville AR. Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(2):208-221.
178. Slebos DJ, Postma DS, Koeter GH, van der BW, Boezen M, Kauffman HF. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics in acute and chronic lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(5):532-540.
179. Scholma J, Slebos DJ, Boezen HM et al. Eosinophilic granulocytes and interleukin-6 level in bronchoalveolar lavage fluid are associated with the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2221-2225.
180. Bhorade SM, Chen H, Molinero L et al. Decreased percentage of CD4+FoxP3+ cells in bronchoalveolar lavage from lung transplant recipients correlates with development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2010;90(5):540-546.
181. Bowdish ME, Arcasoy SM, Wilt JS et al. Surrogate markers and risk factors for chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004;4(7):1171-1178.
182. Lande JD, Patil J, Li N, Berryman TR, King RA, Hertz MI. Novel insights into lung transplant rejection by microarray analysis. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(1):44-51.
183. Van MA, Knoop C, Estenne M. Early detection of chronic pulmonary allograft dysfunction by exhaled biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):731-736.
184. Neurohr C, Huppmann P, Leuschner S et al. Usefulness of exhaled nitric oxide to guide risk stratification for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(1):129-137.
185. Dupont LJ, Dewandeleer Y, Vanaudenaerde BM, Van Raemdonck DE, Verleden GM. The pH of exhaled breath condensate of patients with allograft rejection after lung transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(6):1486-1492.
186. Soter S, Kelemen K, Barta I, Valyon M, Csiszer E, Antus B. Exhaled breath condensate pH in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2011;91(7):793-797.

187. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology* 2004;231(2):467-473.
188. de Jong PA, Vos R, Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Verschakelen JA. Thin-section Computed Tomography findings before and after azithromycin treatment of neutrophilic reversible lung allograft dysfunction. *Eur Radiol* 2011.
189. Ross DJ, Lewis MI, Kramer M, Vo A, Kass RM. FK 506 'rescue' immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest* 1997;112(5):1175-1179.
190. Borro JM, Bravo C, Sole A et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant Proc* 2007;39(7):2416-2419.
191. Kovarik JM, Snell GI, Valentine V et al. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(4):440-446.
192. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(7):743-754.
193. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(1):121-125.
194. Jain R, Hachem RR, Morrell MR et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(5):531-537.
195. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J Heart Lung Transplant* 2010;29(12):1358-1368.
196. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37(1):164-172.
197. Dhillon GS, Valentine VG, Levitt J et al. Clarithromycin for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in lung allograft recipients. *Clin Transplant* 2011.
198. Verleden GM, Verleden SE, Vos R et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study. *Transpl Int* 2011;24(7):651-656.
199. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1271-1278.
200. Murphy DM, Forrest IA, Corris PA et al. Simvastatin attenuates release of neutrophilic and remodeling factors from primary bronchial epithelial cells derived from stable lung transplant recipients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294(3):L592-L599.

201. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(4):424-431.
202. Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, Parry G, Dark JH, Corris PA. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant* 2005;5(3):537-543.
203. Dosanjh A. Pirfenidone: anti-fibrotic agent with a potential therapeutic role in the management of transplantation patients. *Eur J Pharmacol* 2006;536(3):219-222.
204. Strueber M, Fischer S, Gottlieb J et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132(2):407-412.
205. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F et al. Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):460-466.
206. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):255-260.
207. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(12):1319-1325.
208. Cypel M, Yeung JC, Liu M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364(15):1431-1440.
209. van der Bij W, van Dijk RB, van Son WJ et al. Antigen test for early diagnosis of active cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1988;7(2):106-109.
210. Almenar L, Maeso ML, Martinez-Dolz L et al. Influence of HLA matching on survival in heart transplantation. *Transplant Proc* 2005;37(9):4001-4005.
211. Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L et al. A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(4):361-374.
212. Llorca J, Delgado-Rodriguez M. [Survival analysis with competing risks: estimating failure probability.]. *Gac Sanit* 2004;18(5):391-397.
213. Burton CM, Iversen M, Carlsen J et al. Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV1. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(9):888-893.
214. Memoria de actividad ONT 2010. Memoria Trasplante Pulmonar 2010. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>
215. Opelz G, Susal C, Ruhstroth A, Dohler B. Impact of HLA compatibility on lung transplant survival and evidence for an HLA restriction phenomenon: a collaborative transplant study report. *Transplantation* 2010;90(8):912-917.
216. Paradis I, Yousem S, Griffith B. Airway obstruction and bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Clin Chest Med* 1993;14(4):751-763.

217. Verleden GM, Vos R, Verleden SE et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2011;92(6):703-708.
218. Haider Y, Yonan N, Mogulkoc N, Carroll KB, Egan JJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in single lung transplant recipients--patients with emphysema versus patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(3):327-333.
219. Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Transplant* 2006;6(1):183-189.
220. Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(7):681-686.
221. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 1998;65(5):648-653.
222. Wisser W, Wekerle T, Zlabinger G et al. Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(12):1209-1216.
223. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(12):1255-1263.
224. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(2):271-281.
225. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(8):1219-1226.
226. Burton CM, Iversen M, Mortensen J et al. Post-transplant baseline FEV1 and the development of bronchiolitis obliterans syndrome: an important confounder? *J Heart Lung Transplant* 2007;26(11):1127-1134.
227. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(11):1252-1259.
228. Izbicki G, Shitrit D, Aravot D et al. The effect of donor age on survival after lung transplantation. *Isr Med Assoc J* 2002;4(6):415-417.
229. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000;70(6):1813-1818.
230. Mitsani D, Nguyen MH, Kwak EJ et al. Cytomegalovirus disease among donor-positive/recipient-negative lung transplant recipients in the era of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(9):1014-1020.

231. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Factors indicative of long-term survival after lung transplantation: a review of 836 10-year survivors. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(3):240-246.
232. Marsh JE, Andrews PA. HLA matching: still important despite modern immunosuppression. *Transplantation* 2008;85(3):312-313.
233. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 1999;354(9185):1147-1152.
234. Stegall MD, Dean PG, McBride MA, Wynn JJ. Survival of mandatorily shared cadaveric kidneys and their paybacks in the zero mismatch era. *Transplantation* 2002;74(5):670-675.
235. Su X, Zenios SA, Chakkera H, Milford EL, Chertow GM. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(9):1501-1508.
236. Wissing KM, Fomegne G, Broeders N et al. HLA mismatches remain risk factors for acute kidney allograft rejection in patients receiving quadruple immunosuppression with anti-interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation* 2008;85(3):411-416.
237. Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84(2):137-143.
238. Opelz G. Is HLA matching useful? *Int J Immunogenet* 2010;37(5):327-328.
239. Opelz G, Wujciak T. The influence of HLA compatibility on graft survival after heart transplantation. The Collaborative Transplant Study. *N Engl J Med* 1994;330(12):816-819.
240. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(10):1089-1103.
241. Donaldson P, Underhill J, Doherty D et al. Influence of human leukocyte antigen matching on liver allograft survival and rejection: "the dualistic effect". *Hepatology* 1993;17(6):1008-1015.
242. Neumann UP, Guckelberger O, Langrehr JM et al. Impact of human leukocyte antigen matching in liver transplantation. *Transplantation* 2003;75(1):132-137.
243. Lan X, Zhang MM, Pu CL et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16(27):3457-3464.
244. Smits JM, Mertens BJ, Van Houwelingen HC, Haverich A, Persijn GG, Laufer G. Predictors of lung transplant survival in eurotransplant. *Am J Transplant* 2003;3(11):1400-1406.
245. Iwaki Y, Yoshida Y, Griffith B. The HLA matching effect in lung transplantation. *Transplantation* 1993;56(6):1528-1529.

246. Collaborative Transplant Study. University of Heidelberg. Disponible en: <http://www.ctstransplant.org>.
247. Memoria de actividad de la OPTN. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/>
248. Van RD, Neyrinck A, Verleden GM et al. Lung donor selection and management. Proc Am Thorac Soc 2009;6(1):28-38.
249. Souilamas R, Souilamas JI, Jr., Saueressig M, Briot R. Advanced normothermic ex vivo lung maintenance using the mobile Organ Care System. J Heart Lung Transplant 2011;30(7):847-848.